



**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 100 65 433.9

Anmeldetag: 27. Dezember 2000

Anmelder/Inhaber: Bayer Aktiengesellschaft, Leverkusen/DE

Bezeichnung: Indol-Derivate

IPC: C 07 D und A 61 K

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 8. Oktober 2001
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Brand

Indol-Derivate

Die Erfindung betrifft neue Indolderivate, Verfahren zur ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung in Arzneimitteln.

5

In der EP-A-580 550 werden Oxamsäure-Derivate beschrieben, die cholesterolsenkende Eigenschaften in Säugetieren besitzen. Als pharmakologische Eigenschaft wird die Reduktion von Plasma-Cholesterol, insbesondere von LDL-Cholesterol hervorgehoben. Cholesterol-senkende Wirkungen werden auch in der EP-A-188 351 beschrieben für bestimmte Diphenylether mit Thyroid-Hormon-ähnlichen Wirkungen, die sich in ihrer chemischen Struktur eindeutig von den erfindungsgemäßen Verbindungen unterscheiden.

10

WO 00/51971 offenbart Oxamsäure-Derivate mit Indol-Partialstruktur als Thyroid-Rezeptorliganden zur Behandlung verschiedener Erkrankungen.

15

Weitere Indole, die in 5-Position über ein Brückenglied mit einem substituierten Phenylring verbunden sind, sind bekannt (WO 94/14770; EP-A-674 619 A1 oder WO 94/26737). Für diese 5-substituierten Indole sind keine Thyroid-Hormon-artigen Eigenschaften beschrieben.

20

WO 99/50268 offenbart substituierte Indolalkancarbonsäuren, die sich für die Behandlung chronischer durch Diabetes mellitus verursachter Komplikationen eignen.

WO 95/20588 offenbart Indolderivate mit Wirkung als 5-HT₁-Agonisten.

25

WO 98/11895 offenbart die Verwendung von 5-HT₁-Agonisten zur Behandlung von Migräne; als geeignete Wirkstoffe werden auch Indolderivate angegeben. In WO 98/06402 wird für dieselben Strukturen die Verwendung zur Behandlung von Erkältung oder Rhinitis beschrieben.

30

EP-A-639 573 offenbart benzokondensierte 5-Ringheterocyclen sowie ihre Verwendung in Medikamenten und Diagnostika. Die offenbarten Verbindungen sind Inhibitoren des zellulären Natrium-Protonen-Antiporters (Na^+/H^+ -Exchanger).

- 5 US-A-5 468 899 betrifft bicyclische Arylverbindungen mit selektiven Eigenschaften als LTB_4 -Antagonisten.

EP-A-377 450 offenbart substituierte Indol-, Benzofuran- und Benzothiophen-Derivate mit Wirkung als 5-Lipoxygenase-Inhibitoren.

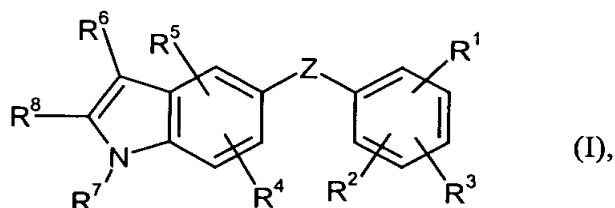
10

JP-A-07145 147 offenbart von der Benzoesäure abgeleitete Testosteron-5-alpha-Reduktase-Inhibitoren, die zur Behandlung von Prostatakrebs und bestimmten Haar-
ausfallerkrankungen eingesetzt werden können.

- 15 In der GB-A-2 253 848 werden im Phenylteil di-ortho-substituierte Phenyl-Indol-Ether mit herbizider Wirkung beschrieben, die als Pflanzenschutzmittel eingesetzt werden können. Thyromimetische Wirkungen sind für diese ortho-substituierten Indole bisher nicht bekannt geworden.

- 20 Aufgabe der Erfindung ist die Bereitstellung neuer Verbindungen mit verbesserten, insbesondere pharmazeutischen Wirkungen.

Es wurde nun gefunden, dass Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



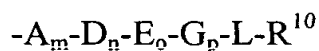
25

in welcher

Z für O, S, SO, SO₂, CH₂, CHF, CF₂ oder für NR⁹ steht, worin R⁹ Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet,

5 R¹ und R² gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Halogen, Cyano, (C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, CHF₂, CH₂F, Vinyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl stehen, wobei mindestens einer der beiden Substituenten ungleich Wasserstoff ist und in ortho-Stellung zur Brückenbindung steht,

10 R³ für eine Gruppe der Formel



steht, worin

15 A für O, S, NR¹¹ oder für die Gruppe -(CR¹²=CR¹³)- steht, worin R¹¹ Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet, und R¹² und R¹³ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Cyano, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy bedeuten,

20 D für eine geradkettige (C₁-C₃)-Alkylengruppe steht, die ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden, durch (C₁-C₄)-Alkyl, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, Halogen, Amino, Mono-(C₁-C₄)-Alkylamino, Mono-(C₁-C₄)-Acylamino oder (C₁-C₄)-Alkoxycarbonylamino substituiert sein kann,

25

E und L unabhängig voneinander für eine C(O)- oder SO₂-Gruppe stehen,

30 G für NR¹⁴, worin R¹⁴ Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet, oder für eine geradkettige (C₁-C₃)-Alkylengruppe steht, die ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden, durch (C₁-C₄)-Alkyl, Hydroxy, (C₁-C₄)-

Alkoxy, Halogen, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₄)-Alkylamino oder Mono-(C₁-C₄)-Acylamino substituiert sein kann,

m, n, o und p unabhängig voneinander jeweils für die Zahl 0 oder 1 stehen, mit der Maßgabe, dass

für den Fall, dass L für eine C=O-Gruppe steht, die Summe (m+n+o+p) ungleich der Zahl 0 ist,

und

für den Fall, dass m und o jeweils für die Zahl 1, A für den Rest NR¹¹ und E und L jeweils für eine C=O-Gruppe stehen, die Summe (n+p) ungleich der Zahl 0 ist,

und

R¹⁰ für OR¹⁵, NR¹⁶R¹⁷, (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, (C₆-C₁₀)-Arylmethyl oder für einen gesättigten, partiell ungesättigten oder aromatischen 5- bis 10-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu vier gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, wobei die vorgenannten Reste gegebenenfalls durch ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Hydroxy, Oxo, Cyano, Nitro, Amino, NR¹⁸R¹⁹, Trifluormethyl, (C₁-C₆)-Alkyl, gegebenenfalls durch R²⁰ substituiertes (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, welches seinerseits gegebenenfalls durch Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Trifluormethyl, Nitro oder Cyano substituiert ist, -O-C(O)-R²¹, -C(O)-OR²², -C(O)-NR²³R²⁴, -SO₂-NR²⁵R²⁶, -NH-C(O)-R²⁷ und -NH-C(O)-OR²⁸ substituiert sind, wobei

$R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}$ und R^{28} gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Phenyl, Benzyl, (C_1-C_6) -Alkyl oder (C_3-C_8) -Cycloalkyl stehen, die ihrerseits gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Hydroxy, Amino, Carboxyl, (C_1-C_4) -Alkoxy, (C_1-C_4) -Alkoxycarbonyl, (C_1-C_4) -Alkoxy-carbonylamino, (C_1-C_5) -Alkanoyloxy, einen Heterocyclus oder gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiertes Phenyl substituiert sind,

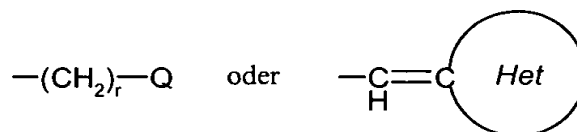
oder die Gruppe



R^{29} Wasserstoff oder (C_1-C_4) -Alkyl bedeutet,

oder

R^3 für eine Gruppe der Formel



steht, worin

Q für einen 5- bis 6-gliedrigen gesättigten, partiell ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit bis zu vier gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, der seinerseits gegebenenfalls ein- bis dreifach, gleich oder verschieden,

durch Oxo (=O), Thioxo (=S), Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkyl oder Phenyl substituiert ist,

r für die Zahl 0, 1 oder 2 steht,

5

und

10

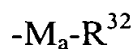
der Ring *Het* einen 5- bis 6-gliedrigen gesättigten oder partiell ungesättigten Heterocyclus mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S bedeutet, der gegebenenfalls ein- bis dreifach, gleich oder verschieden, durch Oxo (=O), Thioxo (=S), Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkyl oder Phenyl substituiert ist,

15

R⁴ und R⁵ gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Cyano, Nitro, (C₁-C₄)-Alkyl oder den Rest der Formel NR³⁰R³¹ stehen, wobei R³⁰ und R³¹ die für R¹⁵ angegebene Bedeutung haben und unabhängig voneinander mit diesem Substituenten gleich oder verschieden sein können,

20

R⁶ für Wasserstoff, Halogen oder für eine Gruppe der Formel



steht, worin

25

M für eine Carbonylgruppe, eine Sulfonylgruppe oder eine Methylen-
gruppe steht,

a für die Zahl 0 oder 1 steht,

und

30

R^{32} die oben angegebene Bedeutung von R^{10} hat und mit diesem Substituenten gleich oder verschieden sein kann,

5 R^7 für Wasserstoff oder für eine Acylgruppe steht, die unter physiologischen Bedingungen unter Bildung einer NH-Funktion abgespalten werden kann, vorzugsweise für Wasserstoff oder Acetyl steht,

und

10 R^8 die oben angegebene Bedeutung von R^6 hat und mit diesem Substituenten gleich oder verschieden sein kann,

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate, Hydrate und Hydrate der Salze,

15 vorzugsweise die Verbindungen, die im Phenyl-Teil tri-, insbesondere tetra-substituiert, und bevorzugt in 1-, 2-, 4- und 6-Position substituiert sind und einen Substituenten in 3-Position im Indolring besitzen,

20 eine pharmakologische Wirkung zeigen und als Arzneimittel oder zur Herstellung von Arzneimittel-Formulierungen verwendet werden können.

Als Heterocyclen in der Definition von R^6 , R^8 bzw. R^{10} seien vorzugsweise genannt:

25 Ein 5- bis 10-gliedriger gesättigter, teilweise ungesättigter oder aromatischer, gegebenenfalls benzokondensierter Heterocyclus mit bis zu 4 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, d.h. ein Heterocyclus, der eine oder mehrere Doppelbindungen enthalten kann und der über ein Ringkohlenstoffatom oder ein Ringstickstoffatom verknüpft ist. Beispielsweise seien genannt: Tetrahydrofuryl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl,
30 Piperidinyl, 1,2-Dihydropyridinyl, 1,4-Dihydropyridinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Azepinyl, 1,4-Diazepinyl, Furanyl, Pyrrolyl, Thienyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imid-

azolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Pyrimidinonyl, Pyridazinonyl.

5 Bevorzugt sind aus dieser Liste: Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Pyrimidinonyl, Pyridazinonyl und Thienyl.

10 Alkyl steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit vorzugsweise 1 bis 15, 1 bis 12, 1 bis 10, 1 bis 8, 1 bis 6, 1 bis 4 bzw. 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-, i-, s- oder t-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl.

15 Aryl steht im Rahmen der Erfindung für einen aromatischen Rest mit vorzugsweise 6 bis 10 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Arylreste sind Phenyl und Naphthyl.

Cycloalkyl steht im Rahmen der Erfindung für eine Cycloalkylgruppe mit vorzugsweise 3 bis 8, 3 bis 7 bzw. 3 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl.

20 Alkoxy steht im Rahmen der Erfindung vorzugsweise für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6, 1 bis 4 bzw. 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, t-Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy.

25 Alkoxycarbonyl steht im Rahmen der Erfindung vorzugsweise für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, der über eine Carbonylgruppe verknüpft ist. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxycarbonylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien
30 genannt: Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, n-Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl und t-Butoxycarbonyl.

Alkanoyloxy steht im Rahmen der Erfindung vorzugsweise für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6, 1 bis 5 bzw. 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, der in der 1-Position ein doppelt gebundenes Sauerstoffatom trägt und in der 1-Position über ein weiteres Sauerstoffatom verknüpft ist. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkanoyloxy-Rest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Acetoxy, Propionoxy, n-Butyroxy, i-Butyroxy, Pivaloyloxy und n-Hexanoyloxy.

Monoalkylamino steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit einem geradkettigen oder verzweigten Alkylsubstituenten, der vorzugsweise 1 bis 6, 1 bis 4 bzw. 1 bis 2 Kohlenstoffatome aufweist. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Monoalkylamino-Rest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methylamino, Ethylamino, n-Propylamino, Isopropylamino, t-Butylamino, n-Pentylamino und n-Hexylamino.

Dialkylamino steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit zwei gleichen oder verschiedenen geradkettigen oder verzweigten Alkylsubstituenten, die vorzugsweise jeweils 1 bis 6, 1 bis 4 bzw. 1 bis 2 Kohlenstoffatome aufweisen. Bevorzugt sind geradkettige oder verzweigte Dialkylamino-Reste mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: *N,N*-Dimethylamino, *N,N*-Diethylamino, *N*-Ethyl-*N*-methylamino, *N*-Methyl-*N*-n-propylamino, *N*-Isopropyl-*N*-n-propylamino, *N*-t-Butyl-*N*-methylamino, *N*-Ethyl-*N*-n-pentylamino und *N*-n-Hexyl-*N*-methylamino.

Monoacylamino steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit einem geradkettigen oder verzweigten Alkanoylsubstituenten, der vorzugsweise 1 bis 6, 1 bis 4 bzw. 1 bis 2 Kohlenstoffatome aufweist und über die Carbonylgruppe verknüpft ist. Bevorzugt ist ein Monoacylamino-Rest mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Formamido, Acetamido, Propionamido, n-Butyramido und Pivaloylamido.

Alkoxy-carbonylamino steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit einem geradkettigen oder verzweigten Alkoxy-carbonylsubstituenten, der vorzugsweise im Alkoxyrest 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweist und über die Carbonylgruppe verknüpft ist. Bevorzugt ist ein Alkoxy-carbonylamino-Rest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methoxy-carbonylamino, Ethoxy-carbonylamino, n-Propoxy-carbonylamino und t-Butoxy-carbonylamino.

Halogen schließt im Rahmen der Erfindung Fluor, Chlor, Brom und Iod ein. Bevorzugt sind Fluor, Chlor oder Brom.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von dem Substitutionsmuster in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren als auch deren jeweilige Mischungen. Die Racemformen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen.

Weiterhin können bestimmte Verbindungen in tautomeren Formen vorliegen. Dies ist dem Fachmann bekannt, und derartige Verbindungen sind ebenfalls vom Umfang der Erfindung umfasst.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch als Salze vorliegen. Im Rahmen der Erfindung sind physiologisch unbedenkliche Salze bevorzugt.

Physiologisch unbedenkliche Salze können Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen mit anorganischen oder organischen Säuren sein. Bevorzugt werden Salze mit anorganischen Säuren wie beispielsweise Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure oder Schwefelsäure, oder Salze mit organischen Carbon- oder Sulfonsäuren wie beispielsweise Essigsäure, Propionsäure, Maleinsäure, Fumar-

säure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Milchsäure, Benzoesäure, oder Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Toluolsulfonsäure oder Naphthalindisulfonsäure.

5 Physiologisch unbedenkliche Salze können ebenso Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen mit Basen sein, wie beispielsweise Metall- oder Ammoniumsalze. Bevorzugte Beispiele sind Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- oder Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Magnesium- oder Calciumsalze), sowie Ammoniumsalze, die abgeleitet sind von Ammoniak oder organischen Aminen, wie beispielsweise Ethylamin,
10 Di- bzw. Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Monoethanolamin, Di- bzw. Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dihydroabietylamin, 1-Ephenamin, Methylpiperidin, Arginin, Lysin, Ethylendiamin oder 2-Phenylethylamin.

15 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in Form ihrer Solvate, insbesondere in Form ihrer Hydrate vorliegen.

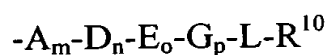
Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

20 in welcher

Z für O, S oder CH₂ steht,

R¹ und R² gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom,
25 (C₁-C₄)-Alkyl, CF₃, CHF₂, CH₂F, Vinyl oder (C₃-C₅)-Cycloalkyl stehen, wobei mindestens einer der beiden Substituenten ungleich Wasserstoff ist und in ortho-Stellung zur Brückenbindung steht, insbesondere beide Substituenten ungleich Wasserstoff sind und beide in ortho-Stellung stehen,

30 R³ für eine Gruppe der Formel



steht, worin

- 5 A für O, S, NR^{11} oder für die Gruppe $-(CR^{12}=CR^{13})-$ steht, worin R^{11} Wasserstoff oder Methyl bedeutet, und R^{12} und R^{13} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Methoxy bedeuten,
- 10 D für eine geradkettige (C_1-C_3) -Alkylengruppe steht, die ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, durch (C_1-C_4) -Alkyl, Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Fluor, Chlor, Amino, Mono- (C_1-C_4) -Alkylamino oder Mono- (C_1-C_4) -Acylamino substituiert sein kann,
- 15 E für eine C(O)-Gruppe steht,
- L für eine C(O)- oder SO_2 -Gruppe steht,
- 20 G für eine NH-Gruppe oder für eine geradkettige (C_1-C_3) -Alkylengruppe steht, die ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, durch Methyl, Ethyl, Hydroxy, Methoxy, Fluor, Chlor, Amino, Methylamino oder Acetylamino substituiert sein kann,

m, n, o und p unabhängig voneinander jeweils für die Zahl 0 oder 1 stehen, mit der Maßgabe, dass

- 25 für den Fall, dass L für eine C=O-Gruppe steht, die Summe $(m+n+o+p)$ ungleich der Zahl 0 ist,

und

30

für den Fall, dass m und o jeweils für die Zahl 1, A für den Rest NR^{11}

und L für eine C=O-Gruppe steht, die Summe (n+p) ungleich der Zahl 0 ist,

und

5

R^{10} für OR^{15} , $NR^{16}R^{17}$, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_3-C_7) -Cycloalkyl, Naphthyl, Phenyl, Benzyl oder für einen gesättigten, partiell ungesättigten oder aromatischen 5- bis 6-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu vier gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, wobei die vorgenannten Reste gegebenenfalls durch ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Hydroxy, Oxo, Cyano, Nitro, Amino, $NR^{18}R^{19}$, Trifluormethyl, (C_1-C_4) -Alkyl, gegebenenfalls durch R^{20} substituiertes (C_1-C_4) -Alkoxy, (C_3-C_6) -Cycloalkyl, $-O-C(O)-R^{21}$, $-C(O)-OR^{22}$, $-C(O)-NR^{23}R^{24}$, $-SO_2-NR^{25}R^{26}$, $-NH-C(O)-R^{27}$ und $-NH-C(O)-OR^{28}$ substituiert sind, wobei

10

15

R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} und R^{28} gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Phenyl, Benzyl, (C_1-C_6) -Alkyl oder (C_3-C_6) -Cycloalkyl stehen, die ihrerseits gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Hydroxy, Amino, Carboxyl, (C_1-C_4) -Alkoxy, (C_1-C_4) -Alkoxycarbonyl, (C_1-C_4) -Alkoxy-carbonylamino, (C_1-C_5) -Alkanoyloxy, einen Heterocyclus oder gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiertes Phenyl substituiert sind,

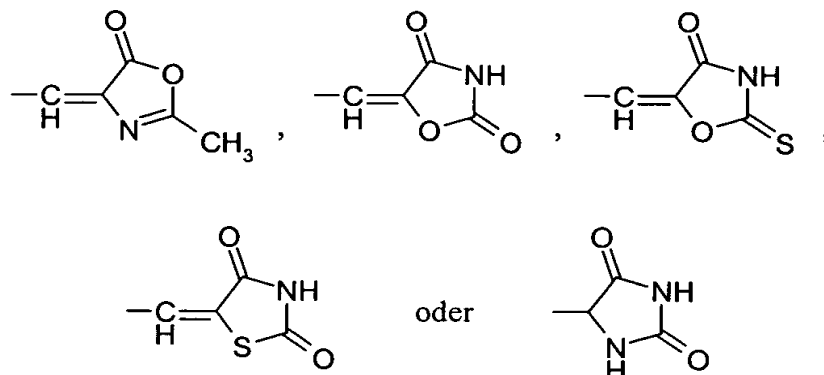
20

25

oder

30

R^3 für eine Gruppe der Formel



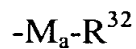
steht,

5

R^4 und R^5 gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Halogen oder (C_1-C_4) -Alkyl stehen,

R^6 für Wasserstoff, Halogen oder eine Gruppe der Formel

10



steht, worin

15

M für eine Carbonylgruppe, eine Sulfonylgruppe oder eine Methylengruppe steht,

a für die Zahl 0 oder 1 steht,

20

und

R^{32} für (C_1-C_{10}) -Alkyl, (C_3-C_7) -Cycloalkyl, (C_2-C_4) -Alkenyl, Naphthyl, Phenyl, Benzyl, Pyridyl, Pyridazinyl oder Pyridazinonyl steht, wobei die vorgenannten Reste gegebenenfalls durch ein, zwei oder drei

gleiche oder verschiedene Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Hydroxy, Cyano, Nitro, Amino, $\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$, Trifluormethyl, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkyl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkoxy}$, $(\text{C}_3\text{-C}_7)\text{-Cycloalkyl}$, Phenyl, welches seinerseits gegebenenfalls durch Halogen, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkyl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkoxy}$, Trifluormethyl, Nitro oder Cyano substituiert ist, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{21}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{22}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{23}\text{R}^{24}$, $-\text{SO}_2-\text{NR}^{25}\text{R}^{26}$, $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{27}$ und $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{28}$ substituiert sind, wobei

R^{18} , R^{19} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} und R^{28} gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Phenyl, Benzyl, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$ oder $(\text{C}_3\text{-C}_6)\text{-Cycloalkyl}$ stehen, die ihrerseits gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Hydroxy, Amino, Carboxyl, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkoxy}$, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkoxycarbonyl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkoxycarbonylamino}$, $(\text{C}_1\text{-C}_5)\text{-Alkanoyloxy}$, einen Heterocyclus oder gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiertes Phenyl substituiert sind,

R^7 für Wasserstoff steht,

und

R^8 die oben angegebene Bedeutung von R^6 hat und mit diesem Substituenten gleich oder verschieden sein kann,

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate, Hydrate und Hydrate der Salze.

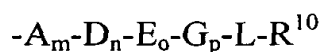
Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

in welcher

Z für O oder CH₂ steht,

5 R¹ und R² gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, (C₁-C₄)-Alkyl, CF₃, CHF₂, CH₂F, Vinyl oder (C₃-C₅)-Cycloalkyl stehen, wobei mindestens einer der beiden Substituenten ungleich Wasserstoff ist und in ortho-Stellung zur Brückenbindung steht, insbesondere beide Substituenten ungleich Wasserstoff sind und beide in ortho-Stellung stehen,

10 R³ für eine Gruppe der Formel



steht, worin

15

A für O, S oder NH steht,

20

D für eine geradkettige (C₁-C₃)-Alkylengruppe steht, die ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, durch Methyl, Ethyl, Hydroxy, Methoxy, Fluor, Amino oder Acetylamino substituiert sein kann,

E für eine C(O)-Gruppe steht,

25

L für eine C(O)- oder SO₂-Gruppe steht,

G für eine NH-Gruppe oder für eine Methylengruppe steht,

m, n, o und p unabhängig voneinander jeweils für die Zahl 0 oder 1 stehen, mit der Maßgabe, dass

30

für den Fall, dass L für eine C=O-Gruppe steht, die Summe (m+n+o+p) ungleich der Zahl 0 ist,

und

5

für den Fall, dass m und o jeweils für die Zahl 1, A für den Rest NH und L für eine C=O-Gruppe steht, die Summe (n+p) ungleich der Zahl 0 ist,

10

und

15

R¹⁰ für OR¹⁵, NR¹⁶R¹⁷, (C₁-C₆)-Alkyl, Phenyl, Benzyl oder für einen aromatischen 5- bis 6-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu vier gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, wobei die vorgenannten Reste gegebenenfalls durch ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Hydroxy, Oxo, Cyano, Nitro, Amino, NR¹⁸R¹⁹, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkyl, gegebenenfalls durch R²⁰ substituiertes (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, -O-C(O)-R²¹, -C(O)-OR²², -C(O)-NR²³R²⁴, -SO₂-NR²⁵R²⁶, -NH-C(O)-R²⁷ und -NH-C(O)-OR²⁸ substituiert sind, wobei

20

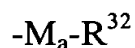
25

30

R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²², R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷ und R²⁸ gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Phenyl, Benzyl, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₃-C₆)-Cycloalkyl stehen, die ihrerseits gegebenenfalls ein- bis zweifach, gleich oder verschieden, durch Fluor, Chlor, Hydroxy, Amino, Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonylamino, (C₁-C₅)-Alkanoyloxy, einen Heterocyclus oder gegebenenfalls durch Fluor, Chlor oder Hydroxy substituiertes Phenyl substituiert sind,

R^4 und R^5 gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Methyl stehen,

5 R^6 für Wasserstoff, Halogen oder eine Gruppe der Formel



steht, worin

10

M für eine Sulfonylgruppe oder eine Methylengruppe steht,

a für die Zahl 0 oder 1 steht,

15

und

20

R^{32} für (C_1-C_{10}) -Alkyl, (C_3-C_7) -Cycloalkyl, Phenyl, Benzyl, Pyridyl, Pyridazinyl oder Pyridazinonyl steht, wobei die vorgenannten Reste gegebenenfalls durch ein oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Cyano, Nitro, Amino, $NR^{18}R^{19}$, Trifluormethyl, (C_1-C_4) -Alkyl, (C_1-C_4) -Alkoxy, (C_3-C_7) -Cycloalkyl, $-O-C(O)-R^{21}$, $-C(O)-OR^{22}$, $-C(O)-NR^{23}R^{24}$, $-SO_2-NR^{25}R^{26}$, $-NH-C(O)-R^{27}$ und $-NH-C(O)-OR^{28}$ substituiert sind, wobei

25

R^{18} , R^{19} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} und R^{28} gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Phenyl, Benzyl, (C_1-C_6) -Alkyl oder (C_3-C_6) -Cycloalkyl stehen, die ihrerseits gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, durch Fluor, Chlor, Hydroxy, Amino, Carboxyl, (C_1-C_4) -Alkoxy, (C_1-C_4) -Alkoxycarbonyl, (C_1-C_4) -Alkoxycarbonyl-

30

amino, (C₁-C₅)-Alkanoyloxy, einen Heterocyclus oder gegebenenfalls durch Fluor, Chlor oder Hydroxy substituiertes Phenyl substituiert sind,

5 R⁷ für Wasserstoff steht,

R⁸ für Wasserstoff, Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Phenyl, Benzyl, Pyridyl, Phenylsulfonyl oder Benzylsulfonyl steht, wobei die vorgenannten Reste gegebenenfalls durch ein oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Cyano, Nitro, Amino, NR¹⁸R¹⁹, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, -O-C(O)-R²¹, -C(O)-OR²², -C(O)-NR²³R²⁴, -SO₂-NR²⁵R²⁶, -NH-C(O)-R²⁷ und -NH-C(O)-OR²⁸ substituiert sind, wobei

15

R¹⁸, R¹⁹, R²¹, R²², R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷ und R²⁸ gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Phenyl, Benzyl, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₃-C₆)-Cycloalkyl stehen, die ihrerseits gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden, durch Fluor, Chlor, Hydroxy, Amino, Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonylamino, (C₁-C₅)-Alkanoyloxy, einen Heterocyclus oder gegebenenfalls durch Fluor, Chlor oder Hydroxy substituiertes Phenyl substituiert sind,

20

25 sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate, Hydrate und Hydrate der Salze.

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

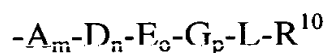
30

in welcher

Z für O steht,

5 R^1 und R^2 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, (C_1-C_4) -Alkyl, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , Vinyl oder (C_3-C_5) -Cycloalkyl stehen, wobei mindestens einer der beiden Substituenten ungleich Wasserstoff ist und in ortho-Stellung zur Brückenbindung steht, insbesondere beide Substituenten ungleich Wasserstoff sind und beide in ortho-Stellung stehen,

10 R^3 für eine Gruppe der Formel



steht, worin

15 A für O, S oder NH steht,

D für eine Methylen- oder Ethylengruppe steht, die ein- bis zweifach, gleich oder verschieden, durch Methyl, Ethyl, Fluor, Amino oder Acetylamino substituiert sein kann,

20 E für eine C(O)-Gruppe steht,

L für eine C(O)- oder SO_2 -Gruppe steht,

25 G für eine NH-Gruppe oder für eine Methylen-Gruppe steht,

m, n, o und p unabhängig voneinander jeweils für die Zahl 0 oder 1 stehen, mit der Maßgabe, dass

30 für den Fall, dass L für eine C=O-Gruppe steht, die Summe $(m+n+o+p)$ ungleich der Zahl 0 ist,

und

für den Fall, dass m und o jeweils für die Zahl 1, A für den Rest NH
und L für eine C=O-Gruppe steht, die Summe (n+p) ungleich der Zahl
0 ist,

und

R¹⁰ für OR¹⁵, NR¹⁶R¹⁷ oder für (C₁-C₄)-Alkyl steht, wobei R¹⁵, R¹⁶ und
R¹⁷ gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Phenyl,
Benzyl, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₃-C₆)-Cycloalkyl stehen, die ihrerseits
gegebenenfalls ein- bis zweifach, gleich oder verschieden, durch
Fluor, Chlor, Hydroxy, Amino, Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-
Alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonylamino, (C₁-C₅)-Alkanoyl-
oxy, einen Heterocyclus oder Phenyl substituiert sind,

R⁴ und R⁵ gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Fluor, Chlor
oder Methyl stehen,

R⁶ für Wasserstoff, Halogen, (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cyclo-
alkylmethyl, Phenyl, Benzyl, Pyridazinonylmethyl, Phenylsulfonyl oder
Pyridylsulfonyl steht, wobei die vorgenannten aromatischen Reste
gegebenenfalls durch ein oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten
ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Cyano, Nitro, Trifluormethyl,
Methyl, Methoxy, Carboxyl oder Methoxycarbonyl substituiert sind,

R⁷ für Wasserstoff steht,

R⁸ für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Phenyl, Benzyl,
Phenylsulfonyl oder Benzylsulfonyl steht, wobei die vorgenannten

aromatischen Reste gegebenenfalls durch ein oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Cyano, Trifluormethyl, Methyl oder Methoxy substituiert sind,

5 sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate, Hydrate und Hydrate der Salze.

Von besonderer Bedeutung sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher

10

Z für CH_2 oder insbesondere für Sauerstoff steht,

R^1 und R^2 gleich oder verschieden sind und für Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Chlor, Brom, CF_3 , Vinyl oder Cyclopropyl stehen, wobei beide Substituenten
15 in ortho-Stellung zur Brückenbindung stehen,

R^4 und R^5 unabhängig voneinander für Methyl, Fluor oder Chlor oder insbesondere für Wasserstoff stehen,

20 und

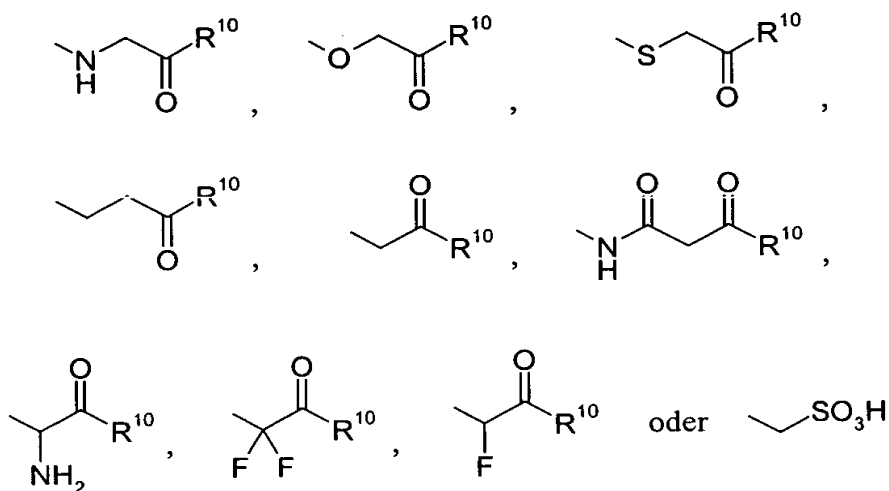
R^7 für Wasserstoff steht.

Die oben aufgeführten allgemeinen oder in Vorzugsbereichen angegebenen Restedefinitionen gelten sowohl für die Endprodukte der Formel (I) als auch entsprechend
25 für die jeweils zur Herstellung benötigten Ausgangsstoffe bzw. Zwischenprodukte.

Die in den jeweiligen Kombinationen bzw. bevorzugten Kombinationen von Resten im einzelnen angegebenen Restedefinitionen werden unabhängig von den jeweilig
30 angegebenen Kombinationen der Reste beliebig auch durch Restedefinitionen anderer Kombinationen ersetzt.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher Z für Sauerstoff steht.

- 5 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher R³ für eine Gruppe der Formel



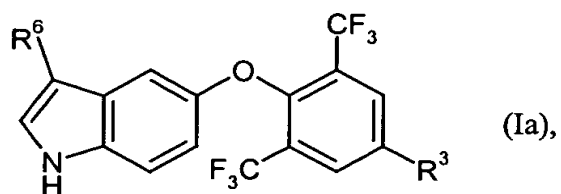
- 10 steht, die sich in para-Position zur Brückenbindung befindet und worin R¹⁰ für Hydroxy steht oder der Rest -C(O)-R¹⁰ die angegebenen Bedeutungen von R¹⁰ für eine Gruppe hat, die im Sinne einer Prodrug zur Carbonsäure -C(O)-OH oder deren Salze abgebaut werden kann.

- 15 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher R⁴, R⁵ und R⁷ für Wasserstoff stehen.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher R¹ und R² beide in ortho-Position zu Z angeordnet sind und für Brom, Trifluormethyl, Ethyl, Cyclopropyl und insbesondere für Methyl oder Chlor stehen.

20

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (Ia)



5 in welcher

R^3 für eine Gruppe der Formel $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$, $-\text{CHF}-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$ oder $-\text{CF}_2-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$,

10 und

R^6 für geradkettiges oder verzweigtes (C_1-C_8) -Alkyl

steht.

15

Beispielhaft und vorzugsweise seien die nachfolgenden Einzelverbindungen genannt:

20 Verbindungen der Formel 1, in der R^3 die in Tabelle 1 angegebenen Bedeutungen hat (* bedeutet in der Tabelle die Verknüpfungsstelle):

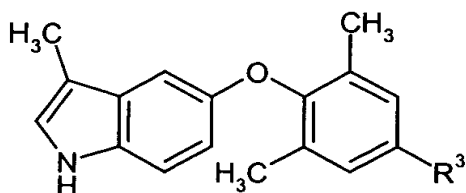
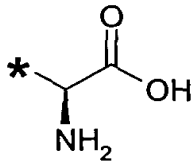
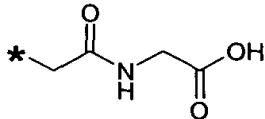
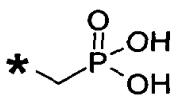
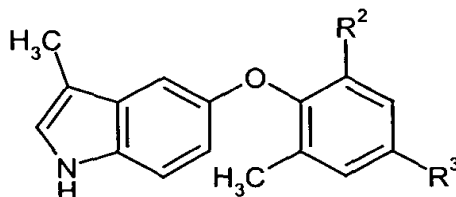


Tabelle 1

R ³	R ³	R ³	R ³


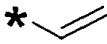
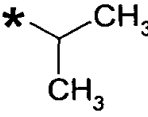
R ³	R ³	R ³	R ³
			

Einzelverbindungen der Formel 2, in denen R³ jeweils die in Tabelle 1 angegebenen Bedeutungen hat und R² an Stelle von Methyl aus der Formel 1 für jede der Einzelverbindungen 1 bis 35 jeweils die in der Tabelle 2 angegebenen Bedeutungen für R² hat:

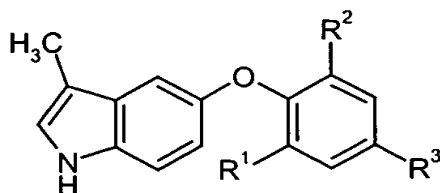


2

Tabelle 2

R ²	R ²	R ²	R ²
H	F	Cl	Br
I	*-CH ₃	*-CH ₂ CH ₃	*- 
*- 	*- 	*-CF ₃	*-CF ₂ H
*-CFH ₂	CN		

Einzelverbindungen der Formel 3, in denen R^2 und R^3 jeweils die in Tabelle 1 und 2 angegebenen Bedeutungen haben und R^1 an Stelle von Methyl aus der Formel 2 für jede der Einzelverbindungen 1 bis 490 jeweils die in der Tabelle 3 angegebenen Bedeutungen für R^1 hat:

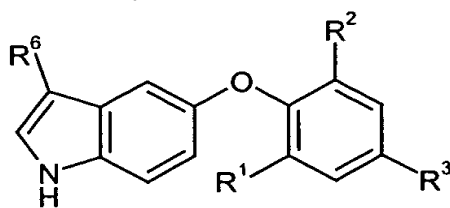


3

Tabelle 3

R^1	R^1	R^1	R^1
H	F	Cl	Br
I	*-CH ₃	*-CH ₂ CH ₃	*-Cyclopropyl
*-CH=CH ₂	*-CH(CH ₃) ₂	*-CF ₃	*-CF ₂ H
*-CFH ₂	CN		

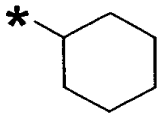
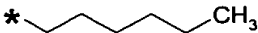
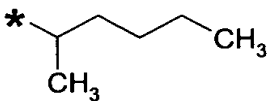
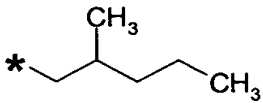
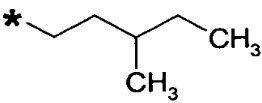
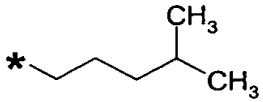
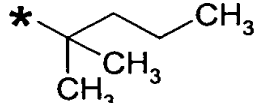
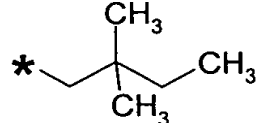
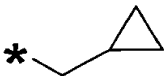
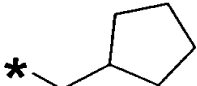
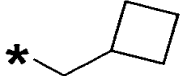
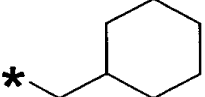
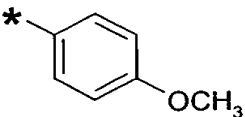
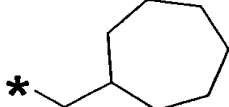
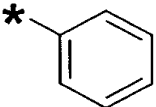
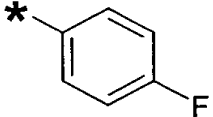
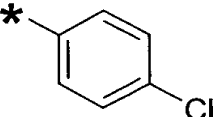
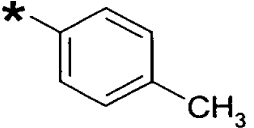
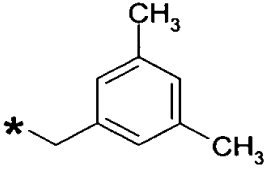
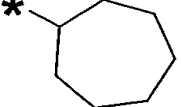
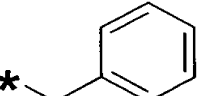
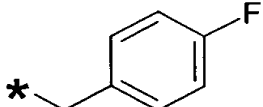
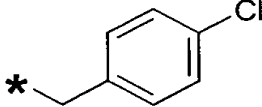
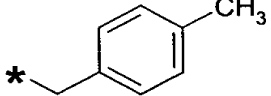
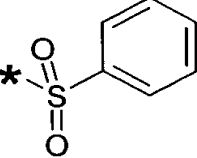
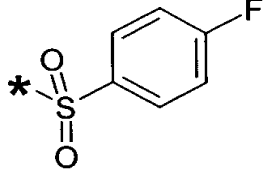
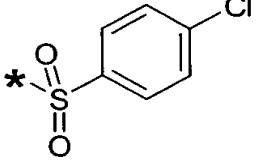
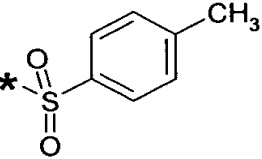
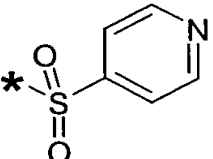
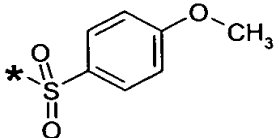
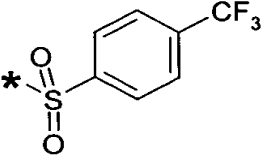
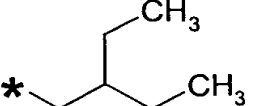
Einzelverbindungen der Formel 4, in denen R^1 , R^2 und R^3 jeweils die in Tabellen 1, 2 und 3 angegebenen Bedeutungen haben und R^6 an Stelle von Methyl aus der Formel 3 für jede der Einzelverbindungen 1 bis 6860 jeweils die in der Tabelle 4 angegebenen Bedeutungen für R^6 hat:



4

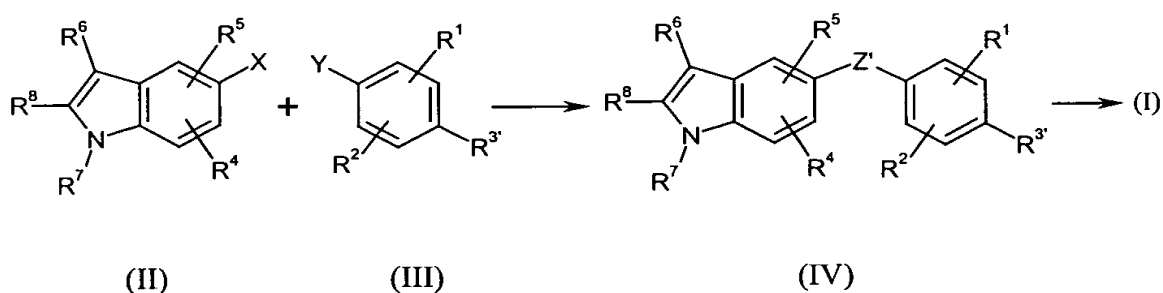
Tabelle 4

R ⁶	R ⁶	R ⁶	R ⁶
H	F	Cl	Br
I	*-CH ₃	*-CH ₂ CH ₃	*-CH ₂ CH ₂ CH ₃
			*-CF ₃
*-CF ₂ H	*-CFH ₂	*-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	

R ⁶	R ⁶	R ⁶	R ⁶
			
			
			
			
			
			
			
			

R ⁶	R ⁶	R ⁶	R ⁶

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können hergestellt werden, indem man reaktive Indol-Derivate der allgemeinen Formel (II) mit reaktiven Phenylderivaten der allgemeinen Formel (III)



wobei die Substituenten R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ die oben angegebenen Bedeutungen haben, und

R^{3'} die für R³ angegebene Bedeutung hat oder für NO₂, NH₂, NH-PG, OH, O-PG, SH, S-PG, oder für eine Aldehyd-, Cyano-, Carboxyl- oder (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl-Gruppe steht,

wobei PG für eine Schutzgruppe (Protective Group) steht,

X und Y jeweils Gruppen entgegengesetzter Reaktivität darstellen, wobei z.B. X ein elektrophiler Rest sein kann, der mit einem nucleophilen Y-Substituenten reagiert und vice versa,

Z' die für Z angegebene Bedeutung hat oder für >CH-OH oder >C=O steht,

5 gegebenenfalls in Gegenwart von inerten Lösungsmitteln und Katalysatoren und gegebenenfalls unter Isolierung der Zwischenprodukte der allgemeinen Formel (IV) oder direkt zu Verbindungen der Formel (I) umgesetzt.

Als Katalysatoren seien beispielhaft Kupplungskatalysatoren wie Pd-, Rh- und/oder Cu-Verbindungen genannt.

10

Beispielhaft für die reaktiven Gruppen X bzw. Y seien genannt: Halogen, Hydroxy, CH_2Br , Mercapto, Amino, CHO, Li, Magnesium-, Zinn- oder Boderivate.

15 Die erfindungsgemäß einsetzbaren Indole der allgemeinen Formel (II) sind bekannt oder können nach bekannten Methoden hergestellt werden [vergleiche z.B. Ozaki et al., Heterocycles 51, 727-731 (1999); Harvey et al., J. Chem. Soc., 473 (1959); Quadbeck et al., Hoppe-Seyler's Z. Physiolog. Chem. 297, 229 (1954); Chen et al., J. Org. Chem. 59, 3738 (1994); Synthesis, 480 (1988); J. prakt. Chem. 340, 608 (1998)].

20

Die Phenyl-Derivate der allgemeinen Formel (III) sind ebenfalls bekannt oder können nach bekannten Methoden hergestellt werden [vergleiche z.B. van de Bunt, Recl. Trav. Chim. Pays-Bas 48, 131 (1929); Valkanas, J. Chem. Soc., 5554 (1963)].

25 Die Umsetzung der Ausgangsverbindungen (II) mit (III) verläuft im allgemeinen bei Normaldruck. Sie kann aber auch unter erhöhtem oder reduziertem Druck durchgeführt werden.

30 Die Reaktion kann in einem Temperaturbereich von -100°C bis 200°C , vorzugsweise zwischen -78°C und 150°C in Gegenwart von inerten Lösungsmitteln durchgeführt werden. Als inerte Lösungsmittel seien vorzugsweise genannt: Dimethylsulfoxid

(DMSO), Dimethylformamid (DMF), Tetrahydrofuran (THF), Diethylether, Dichlormethan etc.

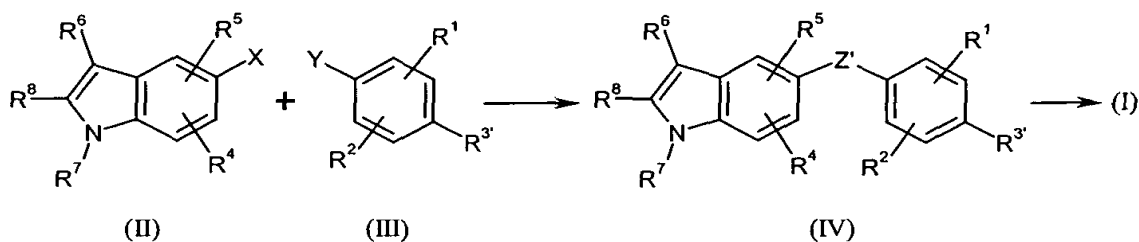
5 Je nach spezifischem Substituentenmuster können bei der Umsetzung von (II) und (III) auch Zwischenprodukte der Formel (IV) entstehen, in denen z.B. der Substituent $R^{3'}$ für eine Nitro-, Aldehyd-, Cyano-, Carboxyl- oder Alkoxycarbonyl-Gruppe steht oder Z' für eine $CHOH$ - oder $C(O)$ -Gruppe steht, die dann mit oder ohne Isolierung dieser Zwischenstufen nach üblichen Methoden zu Verbindungen der Formel (I) weiter umgesetzt werden.

10

Das erfindungsgemäße Verfahren kann durch folgende Formelschemata beispielhaft erläutert werden:

Verfahrensvariante (A)

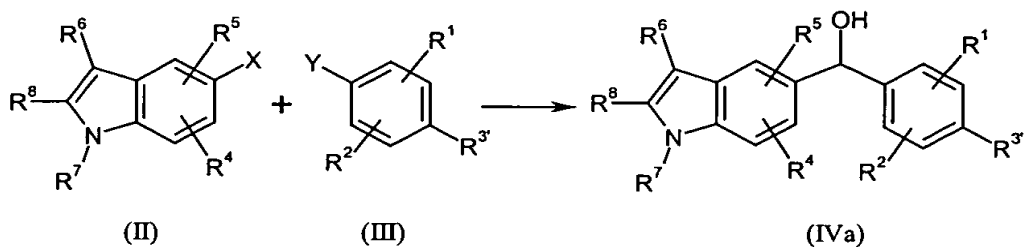
15



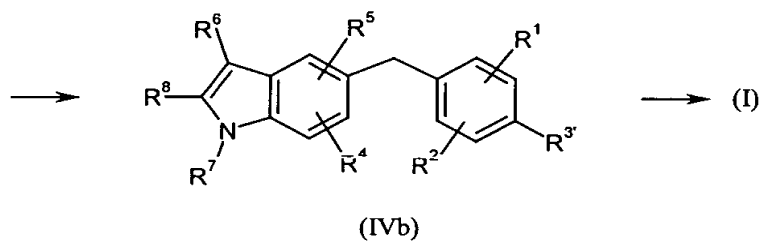
$X = F, Cl, Br, I, B(OH)_2$; $Y = OH, SH, NH_2$
bzw. $X = OH, SH, NH_2$; $Y = F, Cl, Br, I, B(OH)_2$

Verfahrensvariante (B)

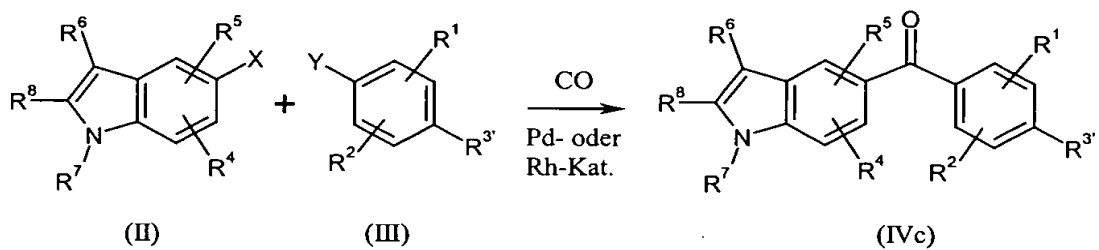
20



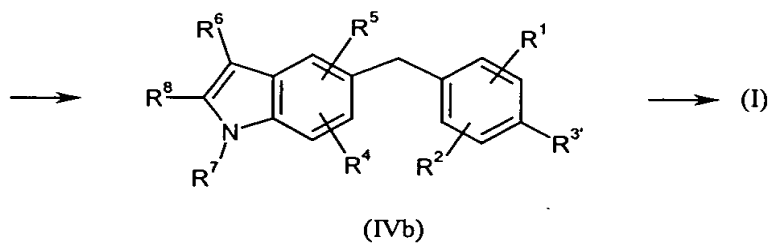
$X = \text{CHO}$; $Y = \text{Li, MgCl, MgBr}$
 bzw. $X = \text{Li, MgCl, MgBr}$; $Y = \text{CHO}$



Verfahrensvariante (C)



X bzw. $Y = \text{Halogen}$



Je nach Bedeutung der Substituenten R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ kann es sinnvoll oder erforderlich sein, diese auf einzelnen Verfahrensstufen im angegebenen Bedeutungsumfang zu variieren.

- 5 Unter Schutzgruppen (Protective Groups; PG) werden in der vorliegenden Anmeldung solche Gruppen in Ausgangs-, Zwischen- und/oder Endprodukten verstanden, die anwesende funktionelle Gruppen wie z.B. Carboxyl-, Amino-, Mercapto- oder Hydroxygruppen schützen und die in der präparativen organischen Chemie üblich sind. Die so geschützten Gruppen können dann in einfacher Weise unter bekannten
10 Bedingungen in freie funktionelle Gruppen umgewandelt werden.

- Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) zeigen ein überraschendes und wertvolles pharmakologisches Wirkungsspektrum und lassen sich daher als vielseitige Medikamente einsetzen. Insbesondere lassen sie sich bei allen Indikationen ein-
15 setzen, die mit natürlichen Schilddrüsenhormonen behandelt werden können, wie beispielhaft und vorzugsweise Depression, Kropf oder Schilddrüsenkrebs. Bevorzugt lassen sich mit den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) Arteriosklerose, Hypercholesterolämie und Dyslipidämie behandeln. Darüber hinaus lassen sich auch Fettsucht und Fettleibigkeit (Obesity) und Herzinsuffizienz behandeln und eine
20 postprandiale Senkung der Triglyceride erreichen.

- Die Verbindungen eignen sich auch zur Behandlung bestimmter Atemwegserkrankungen und zwar insbesondere von Lungenemphysem und zur medikamentösen Förderung der Lungenreifung.

- 25 Die Verbindungen eignen sich weiterhin zur Behandlung der Alzheimer'schen Krankheit.

- Die Verbindungen eignen sich weiterhin zur Behandlung von Osteoporose, Herzrhythmusstörungen, Hypothyroidismen und Hauterkrankungen.
- 30

Außerdem lassen sich die Verbindungen auch zu Förderung und Regeneration des Haarwachstums und zur Behandlung von Diabetes einsetzen.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe eröffnen eine weitere Behandlungsalternative und stellen eine Bereicherung der Pharmazie dar. Im Vergleich zu den bekannten und bisher eingesetzten Schilddrüsenhormonpräparaten zeigen die erfindungsgemäßen Verbindungen ein verbessertes Wirkungsspektrum. Sie zeichnen sich vorzugsweise durch große Spezifität, gute Verträglichkeit und geringere Nebenwirkungen insbesondere im Herz-Kreislauf-Bereich aus.

Die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen lässt sich z.B. in-vitro durch den im folgenden beschriebenen T3-Promoter-Assay-Zelltest prüfen:

Der Test wird mit einer stabil transfizierten, humanen HepG2-Hepatocarcinomzelle durchgeführt, die ein Luciferase-Gen unter der Kontrolle eines Thyroidhormon-regulierten Promoters exprimiert. Der zur Transfektion verwendete Vektor trägt vor dem Luciferase-Gen einen minimalen Thymidin-Kinase-Promoter mit einem Thyroidhormon - responsiven Element (TRE), das aus zwei invertierten Palindromen von je 12 Bp und einem 8 Bp-Spacer besteht.

Zum Test werden die Zellkulturen in 96 well-Platten ausgesät in Eagle's Minimal Essential Medium mit folgenden Zusätzen: Glutamin, Tricine [N-(Tris-(hydroxymethyl)-methyl)-glycin], Natriumpyruvat, nicht-essentielle Aminosäuren (L-Ala, L-Asn, L-Asp, L-Pro, L-Ser, L-Glu, Gly), Insulin, Selen und Transferrin. Bei 37°C und 10 % CO₂-Atmosphäre werden die Kulturen 48 Stunden angezüchtet. Dann werden serielle Verdünnungen von Testsubstanz oder Referenzverbindung (T3, T4) und Kostimulator Retinolsäure zu den Testkulturen gegeben und diese für weitere 48 oder 72 Stunden wie zuvor inkubiert. Jede Substanzkonzentration wird in vier Replikaten getestet. Zur Bestimmung der durch T3 oder andere Substanzen induzierten Luciferase werden die Zellen anschließend durch Zugabe eines Triton- und Luciferin-haltigen Puffers (Fa. Promega) lysiert und sofort luminometrisch

gemessen. Die EC_{50} -Werte jeder Verbindung werden berechnet. Repräsentative Ergebnisse für die erfindungsgemäßen Verbindungen sind in Tabelle 5 wiedergegeben:

5 **Tabelle 5**

Beispiel-Nr.	EC_{50} [nM]
5	22
6	8
11	0,5
15	4
16	21

10 Auch in dem im folgenden beschriebenen in vivo-Test zeigen die erfindungsgemäßen Verbindungen überraschend vorteilhafte Eigenschaften:

Testbeschreibung zur Auffindung von pharmakologisch wirksamen Substanzen, die das Serumcholesterin bei Mäusen senken:

15 Die Substanzen, die auf ihre serumcholesterinsenkende Wirkung in vivo untersucht werden sollen, werden männlichen Mäusen mit einem Körpergewicht zwischen 25 und 35 g oral verabreicht. Die Tiere werden einen Tag vor Versuchsbeginn in Gruppen mit gleicher Tierzahl, in der Regel $n = 7-10$, eingeteilt. Während des gesamten Versuches steht den Tieren Trinkwasser und Futter ad libitum zur Verfügung. Die
20 Substanzen werden einmal täglich 7 Tage lang oral verabreicht. Zu diesem Zwecke werden die Testsubstanzen in einer Lösung aus Solutol HS 15 + Ethanol + Kochsalzlösung (0,9 %) im Verhältnis 1 + 1 + 8 oder in einer Lösung aus Solutol HS 15 + Kochsalzlösung (0,9 %) im Verhältnis 2 + 8 gelöst. Die Applikation der gelösten Substanzen erfolgt in einem Volumen von 10 ml/kg Körpergewicht mit einer

Schlundsonde. Als Kontrollgruppe dienen Tiere, die genauso behandelt werden, aber nur das Lösungsmittel (10 ml/kg Körpergewicht) ohne Testsubstanz erhalten.

5 Vor der ersten Substanzapplikation wird jeder Maus zur Bestimmung des Serumcholesterins Blut durch Punktion des retroorbitalen Venenplexus entnommen (Vorwert). Anschließend wird den Tieren mit einer Schlundsonde die Testsubstanz zum ersten Mal verabreicht. 24 Stunden nach der letzten Substanzapplikation, (am 8. Tag nach Behandlungsbeginn), wird jedem Tier zur Bestimmung des Serumcholesterins erneut Blut durch Punktion des retroorbitalen Venenplexus entnommen. Die Blut-

10 proben werden zentrifugiert und nach Gewinnung des Serums wird das Cholesterin photometrisch mit einem EPOS Analyzer 5050 (Eppendorf-Gerätebau, Netheler & Hinz GmbH, Hamburg) bestimmt. Die Bestimmung erfolgt mit einem handelsüblichen Enzymtest (Boehringer Mannheim, Mannheim).

15 Die Wirkung der Testsubstanzen auf die Serumcholesterin-Konzentration wird durch Subtraktion des Cholesterinwertes der 1. Blutentnahme (Vorwert) von dem Cholesterinwert der 2. Blutentnahme (nach Behandlung) bestimmt. Es werden die Differenzen aller Cholesterinwerte einer Gruppe gemittelt und mit dem Mittelwert der Differenzen der Kontrollgruppe verglichen.

20 Die statistische Auswertung erfolgt mit Student's t-Test nach vorheriger Überprüfung der Varianten auf Homogenität.

25 Substanzen, die das Serumcholesterin der behandelten Tiere, verglichen mit dem der Kontrollgruppe, statistisch signifikant ($p < 0,05$) um mindestens 10 % erniedrigen, werden als pharmakologisch wirksam angesehen.

30 Ein weiterer in vivo-Test, in dem die erfindungsgemäßen Verbindungen überraschend vorteilhafte Eigenschaften zeigen, ist das Tiermodell der Cholesterin-gefütterten Ratte [A. Taylor et al., Molecular Pharmacology 52, 542-547 (1997); Z. Stephan et al., Atherosclerosis 126, 53-63 (1996)].

Für die Applikation der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) kommen alle üblichen Applikationsformen in Betracht, d.h. also oral, parenteral, inhalativ, nasal, sublingual, buccal, rektal oder äußerlich wie z.B. transdermal, insbesondere bevorzugt oral oder parenteral. Bei der parenteralen Applikation sind insbesondere intravenöse, intramuskuläre, subkutane Applikation zu nennen, z.B. als subkutanen Depot. Ganz besonders bevorzugt ist die orale Applikation.

Hierbei können die Wirkstoffe allein oder in Form von Zubereitungen verabreicht werden. Für die orale Applikation eignen sich als Zubereitungen u.a. Tabletten, Kapseln, Pellets, Dragees, Pillen, Granulate, feste und flüssige Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen. Hierbei muss der Wirkstoff in einer solchen Menge vorliegen, dass eine therapeutische Wirkung erzielt wird. Im allgemeinen kann der Wirkstoff in einer Konzentration von 0,1 bis 100 Gew.-%, insbesondere 0,5 bis 90 Gew.-%, vorzugsweise 5 bis 80 Gew.-%, vorliegen. Insbesondere sollte die Konzentration des Wirkstoffs 0,5 – 90 Gew.-% betragen, d.h. der Wirkstoff sollte in Mengen vorliegen, die ausreichend sind, den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

Zu diesem Zweck können die Wirkstoffe in an sich bekannter Weise in die üblichen Zubereitungen überführt werden. Dies geschieht unter Verwendung inerter, nicht-toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe, Hilfsstoffe, Lösungsmittel, Vehikel, Emulgatoren und/oder Dispergiermittel.

Als Hilfsstoffe seien beispielsweise aufgeführt: Wasser, nichttoxische organische Lösungsmittel wie z.B. Paraffine, pflanzliche Öle (z.B. Sesamöl), Alkohole (z.B. Ethanol, Glycerin), Glykole (z.B. Polyethylenglykol), feste Trägerstoffe wie natürliche oder synthetische Gesteinsmehle (z.B. Talkum oder Silikate), Zucker (z.B. Milhzucker), Emulgiermittel, Dispergiermittel (z.B. Polyvinylpyrrolidon) und Gleitmittel (z.B. Magnesiumsulfat).

Im Falle der oralen Applikation können Tabletten selbstverständlich auch Zusätze wie Natriumcitrat zusammen mit Zuschlagstoffen wie Stärke, Gelatine und dergleichen enthalten. Wässrige Zubereitungen für die orale Applikation können weiterhin mit Geschmacksaufbesserern oder Farbstoffen versetzt werden.

5

Bei oraler Applikation werden vorzugsweise Dosierungen von 0,001 bis 5 mg/kg, vorzugsweise 0,001 bis 3 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden appliziert.

10

Die neuen Wirkstoffe können alleine und bei Bedarf auch in Kombination mit anderen Wirkstoffen vorzugsweise aus der Gruppe CETP-Inhibitoren, Antidiabetika, Antioxidantien, Cytostatika, Calciumantagonisten, Blutdrucksenkende Mittel, Thyroidhormone, Inhibitoren der HMG-CoA-Reduktase, Inhibitoren der HMG-CoA-Reduktase-Genexpression, Squalensynthese-Inhibitoren, ACAT-Inhibitoren, durchblutungsfördernde Mittel, Thrombozytenaggregationshemmer, Antikoagulantien, Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten, Cholesterin-Absorptionshemmer, MTP-Inhibitoren, Fibrate, Niacin, Anorektika, Lipase-Inhibitoren und PPAR-Agonisten verabreicht werden.

15

20

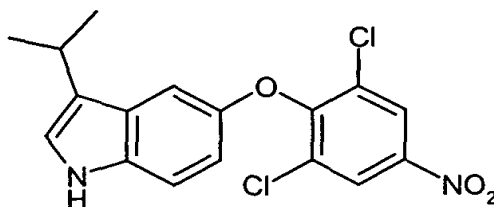
Die nachfolgenden Ausführungsbeispiele sollen die Erfindung exemplarisch erläutern ohne beschränkende Wirkung auf den Schutzbereich.

Verwendete Abkürzungen:

DC	Dünnschichtchromatographie
DCI	direkte chemische Ionisation (bei MS)
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
EI	Elektronenstoß-Ionisation (bei MS)
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
konz.	konzentriert
MS	Massenspektroskopie
NMP	<i>N</i> -Methylpyrrolidinon
NMR	Kernresonanzspektroskopie
R_f	Retentionsindex (bei DC)
R_t	Retentionszeit (bei HPLC)
THF	Tetrahydrofuran
wässr.	wässrig
Zers.	Zersetzung

AusgangsverbindungenBeispiel I

5 5-(2,6-Dichlor-4-nitrophenoxy)-3-isopropyl-1H-indol

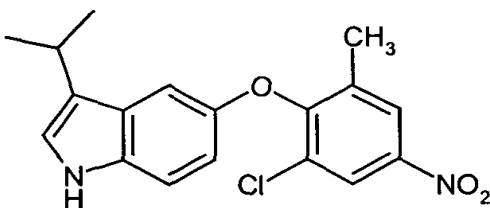


10 5 g 5-Hydroxy-3-isopropylindol werden in 10 ml THF gelöst und mit 3,2 g Kalium-
tertbutylat versetzt. Man rührt die Reaktionsmischung 20 Minuten bei Raumtem-
peratur und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Das Phenolat wird in 10 ml
DMF gelöst und zu 6,46 g 1,2,6-Trichlor-4-nitrobenzol in 10 ml DMF bei 0°C zuge-
tropft. Man rührt 30 Minuten bei 0°C und lässt die Reaktionsmischung langsam auf
15 Raumtemperatur aufwärmen. Man gießt die Reaktionsmischung auf Wasser, extra-
hiert mit Ethylacetat, trocknet über Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel im
Vakuum. Chromatographische Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat) ergibt 663 mg 5-
(2,6-Dichlor-4-nitrophenoxy)-3-isopropyl-1H-indol.

20 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.30, d, 6H; 3.09, sept., 1H; 6.79, dd, 1H; 6.99, m,
2H; 7.31, s, 1H; 7.89, s, breit, 1H; 8.32, s, 2H.

Beispiel II

5-(2-Chlor-6-methyl-4-nitrophenoxy)-3-isopropyl-1H-indol



5

4,4 g 5-Hydroxy-3-isopropylindol werden in 10 ml THF gelöst und bei Raumtemperatur mit 2,82 g Kalium*tert*butylat versetzt. Man rührt 30 Minuten bei Raumtemperatur und rotiert ein. Das Phenolat wird in DMF gelöst, bei 0°C mit 5,17 g 1,2-Dichlor-4-nitro-5-methylbenzol versetzt und 30 Minuten bei 0°C gerührt. Man rührt 15 Minuten bei Raumtemperatur und anschließend 1 Stunde bei 50°C. Man lässt die Reaktionsmischung abkühlen, gießt auf Wasser, extrahiert 2 mal mit Ether und wäscht die vereinigten organischen Phasen 2 mal mit Wasser. Die wässrigen Phasen werden mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden einrotiert und der Rückstand chromatographisch (Cyclohexan/Ethylacetat) gereinigt. Man erhält 6,65 g 5-(2-Chlor-6-methyl-4-nitrophenoxy)-3-isopropyl-1H-indol.

10

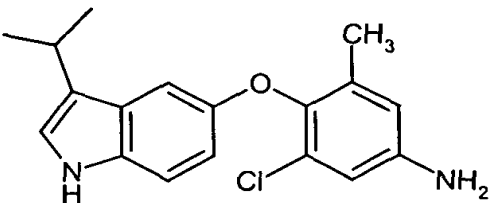
15

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.28, d, 6H; 2.31, s, 3H; 3.07, sept., 1H; 6.75, dd, 1H; 6.92, m, 1H; 6.99, m, 1H; 7.29, s, 1H; 7.87, s, breit, 1H.

20

Beispiel III

3-Chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylanilin

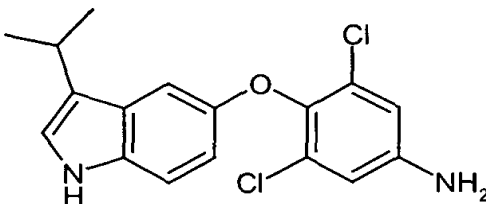


500 mg 5-(2-Chlor-6-methyl-4-nitrophenoxy)-3-isopropyl-1H-indol (Beispiel II) werden in 10 ml Ethanol suspendiert und mit 50 mg Palladium auf Aktivkohle (10 %) und bei Atmosphärendruck 2 Stunden hydriert. Man filtriert über Kieselgur, entfernt das Lösungsmittel im Vakuum und reinigt das Produkt durch Chromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat). Man erhält 271 mg 3-Chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylanilin.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.29, d, 6H; 2.11, s, 3H; 3.07, sept., 1H; 3.61, s, breit, 2H; 6.50, dd, 1H; 6.66, dd, 1H; 6.78, dd, 1H; 6.94, d, 2H; 7.20, s, 1H; 7.25, m, 1H; 7.78, s, breit, 1H.

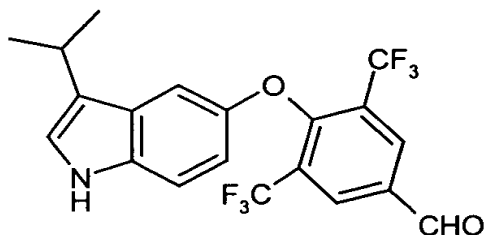
Beispiel IV

3,5-Dichlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]anilin



500 mg 5-(2,6-Dichlor-4-nitrophenoxy)-3-isopropyl-1H-indol (Beispiel I) werden mit 6,18 g Zinn(II)chloriddihydrat in 5 ml NMP 17 Stunden bei 50°C gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen. Man wäscht mit gesättigter Ammoniumchloridlösung und gesättigter Natriumchlorid-Lösung, trocknet die organische Phase und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Das Produkt wird mit Ether gefällt. Durch chromatographische Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat) des Feststoffs erhält man 174 mg 3,5-Dichlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]anilin.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.21, d, 6H; 2.95, sept., 1H; 5.56, s, 2H; 6.63, dd, 1H; 6.71, s, 2H; 6.75, m, 1H; 7.06, d, 1H; 7.24, d, 1H.

Beispiel V**4-(3-Isopropyl-1H-indol-5-yloxy)-3,5-bis-trifluormethyl-benzaldehyd**

5

12,8 g (70,27 mmol) 5-Hydroxy-3-isopropyl-indol werden in 275,8 ml DMSO gelöst, 10,68 g (77,3 mmol) Kaliumcarbonat fest eingetragen, 10 Minuten bei Raumtemperatur nachgerührt und danach 19,43 g (70,27 mmol) 3,5-Bistrifluormethyl-4-chlorbenzaldehyd portionsweise eingetragen. Nach 3 Stunden Rühren bei 50°C wird der Ansatz auf ein Gemisch von 400 ml Ethylacetat und 250 ml gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung gegossen. Nach Phasentrennung wird die wässrige Phase nochmals mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen zweimal mit Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abtrennen des Trockenmittels und Abdestillieren des Lösungsmittels wird das Rohprodukt an Kieselgel 60 (Merck 0,040 – 0,063 mm) mit Toluol chromatographiert.

15

Ausbeute: 18,55 g (56,6%)

MS (DCI): 450 $[(M+NH_3+NH_4)]^+$, 100 %

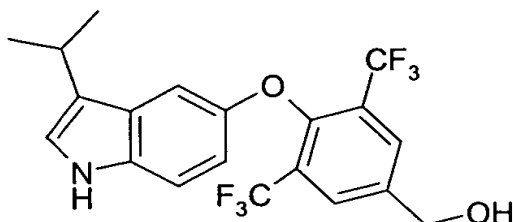
R_f: 0,75 (Toluol:Ethylacetat = 8 : 2)

20

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.25, d, 6H; 3.04, quin, 1H; 6.73, dd, 1H; 6.87, d, 1H; 6.96, d, 1H; 7.22, d, 1H; 7.85, breites s, 1H; 8.45, s, 2H; 10.11, s, 1H.

Beispiel VI

4-(3-Isopropyl-1H-indol-5-yloxy)-3,5-bis-trifluormethyl-benzylalkohol



5

Zu einer Lösung von 1,0 g (2,41 mmol) Aldehydderivat aus Beispiel V in 20 ml Methanol gibt man 0,27 g (7,22 mmol) Natriumborhydrid in 4 Portionen bei Raumtemperatur hinzu und rührt 1 Stunde. Danach wird die Reaktionslösung auf die Hälfte eingengt, man fügt 60 ml Wasser hinzu und engt ein, bis Methanol vollständig abrotiert ist. Die wässrige Phase wird dreimal mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet, eingengt und in Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 0,996 g (96,8 %)

MS (ESI): 418 ($[M+H]^+$, 35 %)

HPLC: $R_t = 4,97$ (97,7 %)

0,5 % HClO₄ / Acetonitril

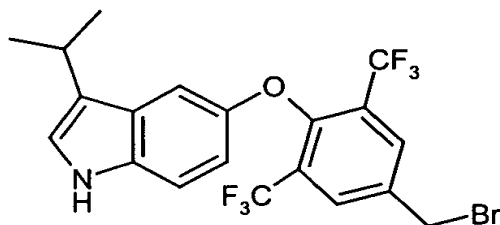
Kromasil-Säule C18 (60 x 2 mm)

Fluss: 0,75 ml / Minute; 210 nm

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.28$, d, 6H; 1.96, t, 1H; 3.04, quin, 1H; 4.87, d, 2H; 6.72, dd, 1H; 6.85, d, 1H; 6.93, d, 1H; 7.2, d, 1H; 7.78, breites s, 1H; 7.94, s, 2H.

Beispiel VII

4-(3-Isopropyl-1H-indol-5-yloxy)-3,5-bis-trifluormethyl-benzylbromid



5

Zu einer Lösung von 0,97 g (2,32 mmol) Benzylalkoholderivat aus Beispiel VI in 15 ml Acetonitril und 0,3 ml (3,72 mmol) Pyridin gibt man unter Argon 1,273 g (3,02 mmol) Triphenylphosphin-dibromid portionsweise bei 0°C hinzu. Nach 15 Minuten wird das Kältebad entfernt und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird im Vakuum eingengt, der Rückstand in wenig Toluol gelöst und durch Chromatographie an Kieselgel 60 mittels Toluol gereinigt.

10

Ausbeute: 611 mg (54,7 %)

MS (EI): 481 ([M]⁺, 60 %)HPLC: R_t = 5,30 (80,7 %)

15

0,5 % HClO₄ / Acetonitril

Kromasil-Säule C18 (60 x 2 mm)

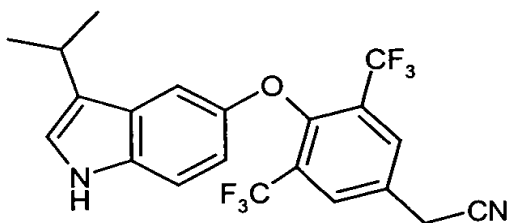
Fluss: 0,75 ml / Minute; 210 nm

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.28, d, 6H; 3.06, quin, 1H; 4.56, s, 2H; 6.70, dd, 1H; 6.88, d, 1H; 6.95, d, 1H; 7.23, d, 1H; 7.8, breites s, 1H; 8.0, s, 2H.

20

Beispiel VIII

4-(3-Isopropyl-1H-indol-5-yloxy)-3,5-bis-trifluormethyl-phenylacetonitril



5

Zu einer Lösung von 0,57 g (1,19 mmol) Benzylbromid aus Beispiel VII in 3,5 ml Dimethylformamid und 0,38 ml Wasser gibt man bei 50°C 72,9 mg (1,49 mmol) Natriumcyanid hinzu und rührt 60 Minuten bei 50°C. Anschließend wird Dimethylformamid abdestilliert, das Konzentrat mit Ethylacetat und Wasser verdünnt, die wässrige Phase abtrennt und nochmals mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt an Kieselgel 60 mittels Toluol/Ethylacetat (Toluol, Toluol/Ethylacetat = 18:1 bzw. 18:1,5).

15

Ausbeute: 374 mg (73,9 %)

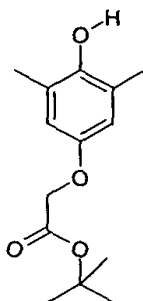
MS (EI): 426 ($[M]^+$, 60 %) R_f : 0,51 (Toluol:Ethylacetat = 9:1)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.28, d, 6H; 3.06, quin, 1H; 3.93, s, 2H; 6.72, dd, 1H; 6.84, d, 1H; 6.96, d, 1H; 7.23, d, 1H; 7.82, breites s, 1H; 7.9, s, 2H.

20

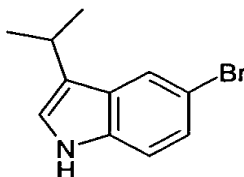
Beispiel IX

tert-Butyl (4-hydroxy-3,5-dimethylphenoxy)acetat



10 g Dimethylhydrochinon werden in 750 ml eines Gemisches aus 40 % DMF und 60 % THF gelöst und mit 117 g Cäsiumcarbonat versetzt. Bei -25°C werden 14,1 g Bromessigsäure*tert*butylester zugetropft und die Reaktionsmischung wird 17 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 10 g Kaliumcarbonat wird die Reaktionsmischung 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, auf Wasser gegossen und 2 mal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Durch chromatographische Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat) erhält man 1,27 g *tert*-Butyl (4-hydroxy-3,5-dimethylphenoxy)acetat.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.42$, s, 9H; 2.11, s, 6H; 4.47, s, 2H; 6.48, s, 2H; 7.74, s, 1H.

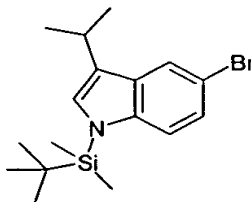
Beispiel X**5-Brom-3-isopropyl-1H-indol**

5

10 g Bromphenylhydrazin-hydrochlorid werden in 50 ml Essigsäure suspendiert und bei 80°C mit 3,85 g 3-Methylbutyraldehyd tropfenweise versetzt. Man rührt die Reaktionsmischung 3 Stunden am Rückfluss, lässt abkühlen und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Man nimmt in Ethylacetat auf, extrahiert mit Wasser, extrahiert die wässrige Phase mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Phasen mit Wasser und Natriumcarbonatlösung, trocknet über Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Chromatographische Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat) ergibt 8,6 g 5-Brom-3-isopropyl-1H-indol.

15

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.35, d, 6H; 3.15, sept., 1H; 6.96, d, 1H; 7.24, m, 2H; 7.77, d, 1H; 7.89, s, breit, 1H.

Beispiel XI**5-Brom-1-[tert-butyl(dimethyl)silyl]-3-isopropyl-1H-indol**

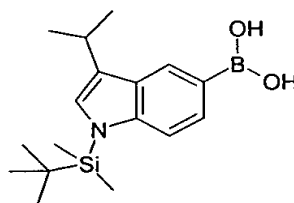
20

Unter Argon werden 0,50 g (12,6 mmol) 60 %iges Natriumhydrid auf Paraffinöl in 20 ml THF bei Raumtemperatur vorgelegt. Man tropft eine Lösung aus 2,0 g (8,40 mmol) 5-Brom-3-isopropyl-1H-indol (Beispiel X) in 20 ml THF zu und rührt solange nach, bis keine Gasentwicklung mehr zu erkennen ist. Anschließend werden
5 2,03 g (13,44 mmol) tert-Butyl(chlor)dimethylsilan zugetropft. Nach kurzer Reaktionszeit fällt ein Niederschlag aus. Der Ansatz wird 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Man versetzt mit 200 ml Wasser. Die wässrige Phase wird zweimal mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten org. Phasen getrocknet und einrotiert. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Cyclohexan). Man erhält 2,63 g (89 %)
10 5-Brom-1-[tert-butyl(dimethyl)silyl]-3-isopropyl-1H-indol.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 0.58, s, 6H; 0.89, s, 9H; 1.33, d, 6H; 3.12, sept., 1H; 6.88, s, 1H; 7.20, dd, 1H; 7.32, d, 1H; 7.71, d, 1H.

15 Beispiel XII

1-[tert-Butyl(dimethyl)silyl]-3-isopropyl-1H-indol-5-yl-boronsäure



20

Unter Argon werden 1,30 g (3,69 mmol) 5-Brom-1-[tert-butyl(dimethyl)silyl]-3-isopropyl-1H-indol (Beispiel XI) gelöst in 10 ml THF bei -78°C vorgelegt. Man tropft 2,50 ml (4,24 mmol) einer 1,6 N tert.-Butyllithium-Lösung in n-Hexan zu. Man lässt 30 min bei -78°C nachrühren. Anschließend tropft man 1,70 ml (7,38 mmol) Triisopropylborat zu. Der Ansatz wird 2 h bei -78°C nachgerührt. Anschließend versetzt man mit 4 ml Wasser. Die wässrige Phase wird dreimal mit Diethylether extrahiert,
25 die vereinigten org. Phasen getrocknet und einrotiert. Der Rückstand wird chromatographisch gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan, Cyclohexan/Ethylacetat 5:1, 3:1). Man

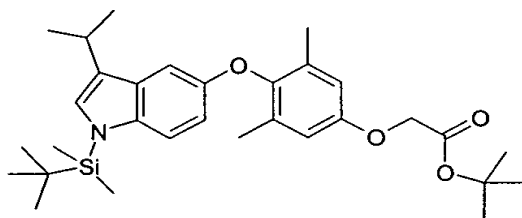
erhält 0,68 g (58 %) 1-[tert-Butyl(dimethyl)silyl]-3-isopropyl-1H-indol-5-yl-boronsäure.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 0.65, s, 6H; 0.93, s, 9H; 1.48, d, 6H; 3.37, sept., 1H; 6.93, s, 1H; 7.62, d, 1H; 8.08, d, 1H; 8.64, s, 1H.

MS (ESI): 318 (M+H)

Beispiel XIII

tert-Butyl [4-({1-[tert-butyl(dimethyl)silyl]-3-isopropyl-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-dimethyl-phenoxy]acetat

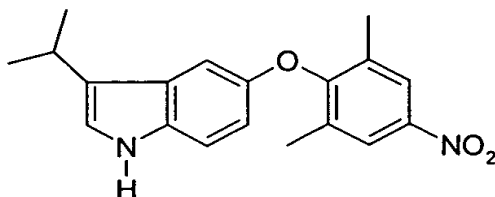


Man suspendiert 0,50 g (1,58 mmol) 1-[tert-Butyl(dimethyl)silyl]-3-isopropyl-1H-indol-5-yl-boronsäure (Beispiel XII), 0,437 g (1,73 mmol) *tert*-Butyl-(4-hydroxy-3,5-dimethylphenoxy)acetat (Beispiel IX), 0,286 g (1,58 mmol) Kupfer(II)acetat und 0,50 g Molekularsieb (4Å, gepulvert) in 10 ml getrocknetem Dichlormethan. Bei Raumtemperatur tropft man 0,64 ml (7,88 mmol) Pyridin und 1,10 ml (7,88 mmol) Triethylamin dazu. Der Ansatz wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird der Ansatz über Kieselgel filtriert und mit Dichlormethan nachgewaschen. Das Filtrat wird eingeeengt und der Rückstand über Kieselgel filtriert (Dichlormethan). Man erhält 0,525 g (62 %) *tert*-Butyl-[4-({1-[tert-butyl-(dimethyl)silyl]-3-isopropyl-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-dimethylphenoxy]acetat.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.54, s, 6H; 0.89, s, 9H; 1.27, d, 6H; 1.50, s, 9H; 2.12, s, 6H; 3.01, sept., 1H; 4.50, s, 2H; 6.63, s, 3H; 6.83, dd, 2H; 7.29, d, 1H.

Beispiel XIV

3-Isopropyl-5-(4-nitro-2,6-dimethyl-phenoxy)-1H-indol



5

11,44 g (58,76 mmol) 5-Hydroxy-3-isopropyl-indol werden in 350 ml DMSO gelöst, 8,93 g (64,63 mmol) Kaliumcarbonat fest eingetragen und anschließend 9,94 g (58,76 mmol) 3,5-Dimethyl-4-fluornitrobenzol hinzugegeben. Die Reaktionslösung wird 2 Stunden bei 100°C unter Argon gerührt. Danach wird auf Raumtemperatur abgekühlt, 100 ml Ethylacetat und 600 ml H₂O hinzugefügt; nach Phasentrennung wird Ethylacetat abgetrennt und die wässrige Phase zweimal mit Ethylacetat nachextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel mittels Cyclohexan/Ethylacetat (10:1) gereinigt.

15

Ausbeute: 11,96 g (62,8 %)

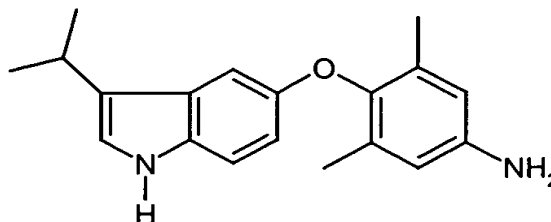
MS (DCI): 342 ([M+NH₄]⁺, 100 %)R_f: 0,26 (Cyclohexan:Ethylacetat = 8:2)

20

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.28 (d, 6H); 2.24 (s, 6H); 3.05 (quin, 1H); 6.72 (dd, 1H); 6.84 (d, 1H); 6.99 (d, 1H); 7.27 (d, 1H); 7.87 (s, 1H); 8.03 (s, 2H).

Beispiel XV

4-(3-Isopropyl-1H-indol-5-yloxy)-3,5-dimethyl-phenylamin



5

11,95 g (36,85 mmol) Nitroverbindung aus Beispiel XIV werden in 500 ml Methanol/Ethanol-Gemisch mit 550 mg Palladium/Aktivkohle (10 %ig) bei 3 bar hydriert. Man filtriert über Kieselgur, entfernt das Lösungsmittel im Vakuum und reinigt das Produkt durch Chromatographie (Toluol/Ethylacetat).

10

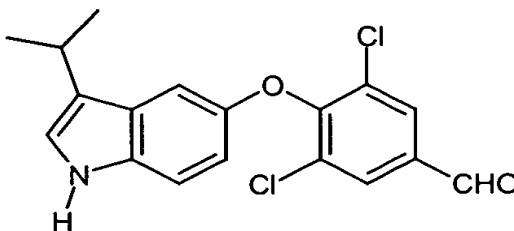
Ausbeute: 10,75 g (97,9 %)
MS (DCI): 295 ($[M+H]^+$, 100 %)
 R_f : 0,36 (Toluol : Ethylacetat = 9:1)
HPLC: $R_t = 4,15$ (98,9 %)
0,5 % $HClO_4$ /Acetonitril
Kromasil-Säule C18 (60x2 mm)
Fluss: 0,75 ml/Min.; 210 nm

15

Beispiel XVI

20

4-(3-Isopropyl-1H-indol-5-yloxy)-3,5-dichlor-benzaldehyd



Analog zur Vorschrift des Beispiels V werden 10,0 g (57,07 mmol) 5-Hydroxy-3-isopropylindol in 300 ml DMSO gelöst, 8,68 g (62,77 mmol) Kaliumcarbonat zugegeben, 10 Min. bei Raumtemperatur nachgerührt und 11,95 g (57,07 mmol) 4,5,6-Trichlorbenzaldehyd portionsweise eingetragen sowie 2 Stunden bei Raumtemperatur und 2 Stunden bei 50°C weiter gerührt. Nach Quenchen mit Ethylacetat/Ammoniumchlorid-Lösung und Kieselgelchromatographie mittels Toluol erhält man 12,01 g (85,4 %) des gewünschten Produktes.

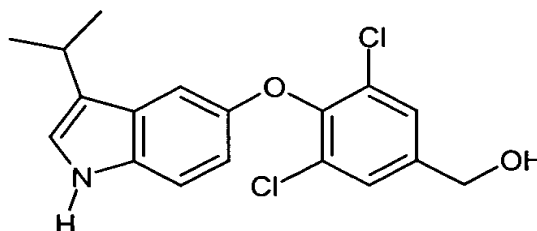
MS (CI-POS): 348 ($[M+H]^+$, 100 %)

10 $R_f =$ 0,60 (Toluol : Ethylacetat = 9:1)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.29 (d, 6H); 3.08 (quin, 1H); 6.78 (dd, 1H); 6.99 (dd, 2H); 7.27 (d, 1H); 7.85 (breites s, 1H); 7.92 (s, 2H); 9.95 (s, 1H).

15 Beispiel XVII

4-(3-Isopropyl-1H-indol-5-yloxy)-3,5-dichlorbenzylalkohol



20 Die Herstellung erfolgt in Analogie zur Vorschrift des Beispiels VI aus 5,0 g (12,2 mmol) Aldehydderivat aus Beispiel XVI mittels 1,39 g (36,61 mmol) Natriumborhydrid.

Ausbeute: 4,62 g (100%)

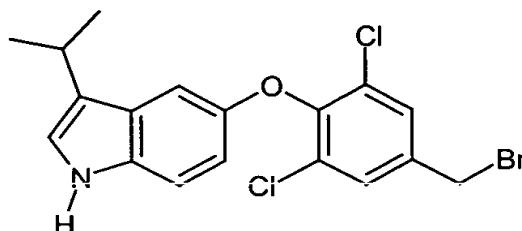
MS (CI-POS): 350 ($[M+H]^+$, 100 %)

25 $R_f =$ 0,16 (Toluol : Ethylacetat = 9:1)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.29 (d, 6H); 1.83 (schwaches t, 1H); 3.08 (quin, 1H); 4.71 (d, 2H); 6.8 (dd, 1H); 6.95 (d, 1H); 6.99 (d, 1H); 7.23 (d, 1H); 7.42 (s, 2H); 7.82 (breites s, 1H).

5 Beispiel XVIII

4-(3-Isopropyl-1H-indol-5-yloxy)-3,5-dichlorbenzylbromid



10 Analog zur Vorschrift des Beispiels VII werden 4,8 g (12,66 mmol) Benzylalkohol-derivat aus Beispiel XVII mit 6,95 g (16,46 mmol) Dibromtriphenylphosphoran und 1,6 g (20,26 mmol) Pyridin in 80 ml Acetonitril umgesetzt.

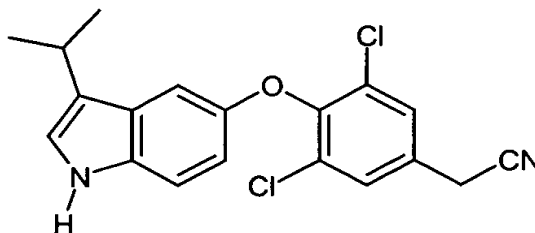
Ausbeute: 2,03 g (35,5 %)

MS (CI-POS): 413 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 57 %)

15 HPLC: R_t = 5,62 (91,4 %)
 0,5 % HClO_4 /Acetonitril
 Kromasil-Säule C18 (60 x 2 mm)
 Fluss: 0,75 ml / Min.; 210 nm

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.3 (d, 6H); 3.1 (quin, 1H); 4.43 (s, 2H); 6.77 (dd, 1H); 6.97 (s, 1H); 7.02 (d, 1H); 7.24 (d, 1H); 7.43 (s, 2H); 7.82 (breites s, 1H).

20

Beispiel XIX**4-(3-Isopropyl-1H-indol-5-yloxy)-3,5-dichlorphenylacetonitril**

5

Analog zur Vorschrift des Beispiels VIII wird 1,0 g (2,42 mmol) Benzylbromid aus Beispiel XVIII mit 0,15 g (3,03 mmol) Natriumcyanid in DMF/H₂O (10:1) bei 50°C in 60 Min. umgesetzt. Nach Isolierung des Rohproduktes (Abdestillieren von DMF und Quenchen mit Ethylacetat/Wasser) erfolgt Chromatographie an Kieselgel 60 mittels Toluol.

10

Ausbeute: 0,763 g (65,4 %)

MS (DCI): 359 ([M+H]⁺, 67 %)

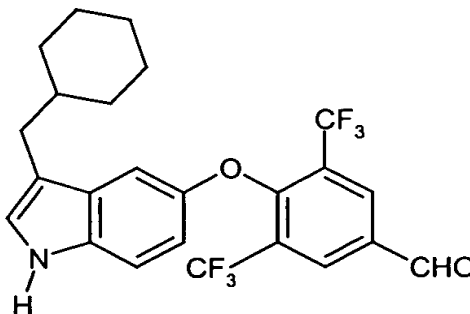
R_f = 0,47 (Toluol : Ethylacetat = 9:1)

15

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.3 (d, 6H); 3.09 (quin, 1H); 3.78 (s, 2H); 6.78 (dd, 1H); 6.97 (d, 2H); 7.25 (d, 1H); 7.4 (s, 2H); 7.85 (breites s, 1H).

Beispiel XX

20

4-(3-Cyclohexylmethyl-1H-indol-5-yloxy)-3,5-bis-trifluormethyl-benzaldehyd

Analog zur Vorschrift des Beispiels V werden 2,0 g (8,72 mmol) 5-Hydroxy-3-cyclohexylmethyl-indol in 50 ml DMSO gelöst, 1,33 g (9,59 mmol) Kaliumcarbonat zugegeben, 10 Min. bei Raumtemperatur gerührt und danach 2,41 g (8,72 mmol) 3,5-Bis-trifluormethyl-4-chlorbenzaldehyd portionsweise eingetragen. Nach Rühren über Nacht bei 50°C wird der Ansatz analog Beispiel V aufgearbeitet und das Rohprodukt an Kieselgel 60 mittels Toluol chromatographiert.

Ausbeute: 2,23 g (49,8 %)

MS (DCI): 504 ($[M+NH_3+NH_4]^+$, 100 %)

R_f = 0,57 (Toluol : Ethylacetat = 9:1)

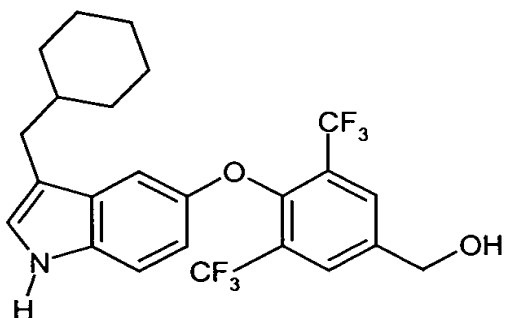
10

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.91 (m, 2H); 1.15 (m, 4H); 1.5 (m, 1H); 1.66 (m, 4H); 2.5 (d, 2H); 6.71 (dd, 1H); 6.82 (d, 1H); 6.97 (d, 1H); 7.22 (d, 1H); 7.89 (breites s, 1H); 8.46 (s, 2H); 10.11 (s, 1H).

15

Beispiel XXI

4-(3-Cyclohexylmethyl-1H-indol-5-yloxy)-3,5-bis-trifluormethyl-benzylalkohol



20 Die Herstellung erfolgt in Analogie zur Vorschrift des Beispiels VI aus 2,20 g (4,29 mmol) Aldehydderivat aus Beispiel XX mit 0,49 g (12,86 mmol) Natriumborhydrid.

Ausbeute: 2,05 g (100 %)

MS (ESI): 4,72 ($[M+H]^+$, 100 %)

25

HPLC: R_t = 5,34 (98,4 %)

0,5 % $HClO_4$ /Acetonitril

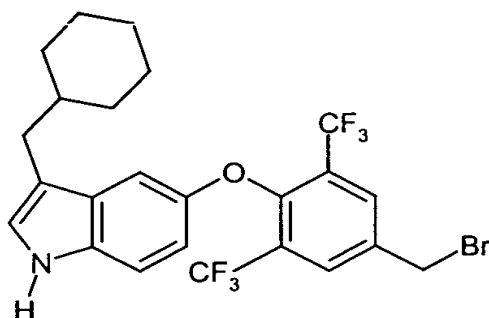
Kromasil-Säule C18 (60 x 2 mm)

Fluss: 0,75 ml / Min.; 210 nm

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 0.9 (m, 2H); 1.13 (m, 4H); 1.5 (m, 1H); 1.63 (m, 4H); 1.95 (t, 1H); 2.5 (d, 2H); 4.88 (d, 2H); 6.7 (dd, 1H); 6.81 (d, 1H); 6.93 (d, 1H); 7.2 (d, 1H); 7.83 (breites s, 1H); 7.94 (s, 2H).

Beispiel XXII

10 4-(3-Cyclohexylmethyl-1H-indol-5-yloxy)-3,5-bis-trifluormethyl-benzylbromid



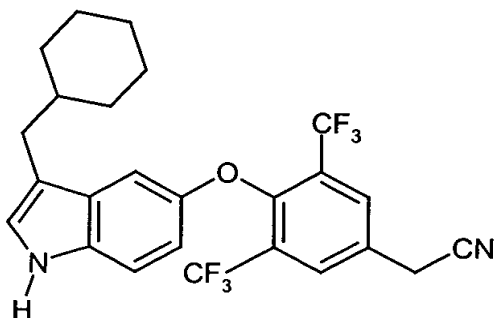
15 Die Herstellung erfolgt in Analogie zur Vorschrift des Beispiels VII aus 2,0 g (4,18 mmol) Benzylalkoholderivat aus Beispiel XXI und 2,82 g (6,69 mmol) Dibromtriphenylphosphoran in 40 ml Acetonitril. Nach 3 Stunden Rühren bei Raumtemperatur werden nochmals 0,3 Äquivalente Dibromtriphenylphosphoran hinzugefügt. Es wird 5 Stunden bei 70°C und danach über Nacht bei Raumtemperatur weitergerührt. Die Reinigung des Produktes erfolgt über Kieselgel mit Toluol als Elutionsmittel.

20 Ausbeute: 0,96 g (40,2 %)
MS (ESI): 534 ([M+H]⁺, 100 %)
R_f = 0,76 (Toluol:Ethylacetat = 9:1)

25 ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 0.92 (m, 2H); 1.16 (m, 4H); 1.5 (m, 1H); 1.66 (m, 4H); 2.5 (d, 2H); 4.58 (s, 2H); 6.69 (dd, 1H); 6.83 (d, 1H); 6.95 (d, 1H); 7.21 (d, 1H); 7.35 (breites s, 1H); 7.95 (s, 2H).

Beispiel XXIII

4-(3-Cyclohexylmethyl-1H-indol-5-yloxy)-3,5-bis-trifluormethyl-phenylacetonitril



5

Die Herstellung erfolgt in Analogie zur Vorschrift des Beispiels VIII aus 0,85 g (1,59 mmol) Benzylbromid aus Beispiel XXII mit 0,1 g (1,99 mmol) Natriumcyanid in 5 ml Dimethylformamid und 0,5 ml Wasser bei 50°C in 1,5 Stunden. Die Chromatographie des Rohproduktes erfolgt an Kieselgel 60 mittels Toluol.

10

Ausbeute: 0,32 g (37,7 %)

MS (ESI): 481 ($[M+H]^+$, 100 %)

HPLC: $R_t = 5,67$ (90,0 %)

0,5 % $HClO_4$ / Acetonitril

Kromasil-Säule C18 (60 x 2 mm)

Fluss: 0,75 ml / Min.; 210 nm

15

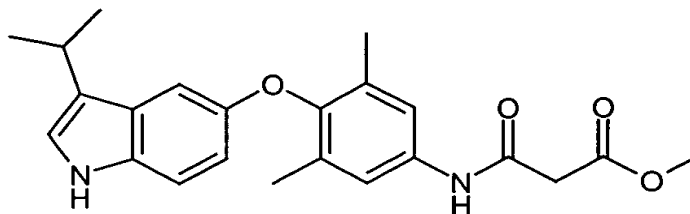
1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 0.92$ (m, 2H); 1.16 (m, 4H); 1.5 (m, 1H); 1.67 (m, 4H); 2.5 (d, 2H); 3.92 (s, 2H); 6.69 (dd, 1H); 6.8 (d, 1H); 6.95 (d, 1H); 7.22 (d, 1H); 7.84 (breites s, 1H); 7.91 (s, 2H).

20

Herstellungsbeispiele

Beispiel 1

- 5 Methyl 3-({4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dimethylphenyl}amino)-3-oxo-propanoat

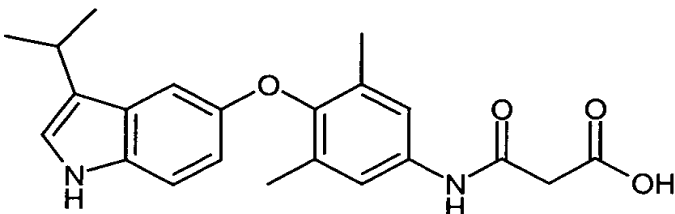


- 0,2 g (0,68 mmol) 4-[(3-Isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dimethylanilin Bei-
10 spiel XV werden in 2 ml Aceton mit 76 mg (0,75 mmol) Triethylamin vorgelegt und
bei 0°C mit 102 mg (0,75 mmol) Malonsäuremethylesterchlorid versetzt. Man rührt
1 h, verdünnt mit Dichlormethan und extrahiert mit Natriumchlorid-Lösung und mit
NaHCO₃-Lösung. Die organische Phase wird getrocknet und das Lösungsmittel im
Vakuum entfernt. Man erhält 211 mg (74 %) Methyl 3-({4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-
15 yl)oxy]-3,5-dimethyl-phenyl}amino)-3-oxo-propanoat.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.29, d, 6H; 2.16, s, 6H; 3.05, hept., 1H; 3.50, s,
2H; 3.81, s, 3H; 6.72, dd, 1H; 6.88, d, 1H; 6.95, d, 1H; 7.25, m, 1H; 7.30, s, 2H;
7.77, s, breit, 1H.

Beispiel 2

3-({4-[(3-Isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dimethylphenyl}amino)-3-oxopropansäure

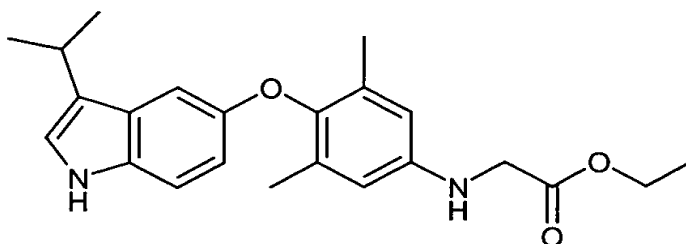


50 mg Methyl 3-({4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dimethyl-phenyl}amino)-3-oxo-propanoat (Beispiel 1) werden in 2 ml Ethanol mit 30 mg Natriumhydroxid 30 Minuten gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Man nimmt in Ether/Wasser auf, trocknet die organische Phase und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Man erhält 23 mg (46 %) 3-({4-[(3-Isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dimethylphenyl}amino)-3-oxopropansäure.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.18, d, 6H; 2.02, s, 6H; 2.92, hept., 1H; 6.52, dd, 1H; 6.64, d, 1H; 7.02, s, 2H; 7.18, d, 1H; 7.32, s, 2H.

Beispiel 3

Ethyl-N-{4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dimethylphenyl}glycinat



210 mg 4-[(3-Isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dimethylanilin Beispiel XV werden mit 119 mg Bromessigsäureethylester und 117 mg Natriumacetat in 10 ml Ethanol

24 h am Rückfluss gekocht. Nach Zugabe von Wasser wird mit Ether extrahiert, die organische Phase getrocknet und einrotiert. Durch chromatographische Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat) erhält man 143 mg (53 %) Ethyl-N-{4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dimethylphenyl}glycinat.

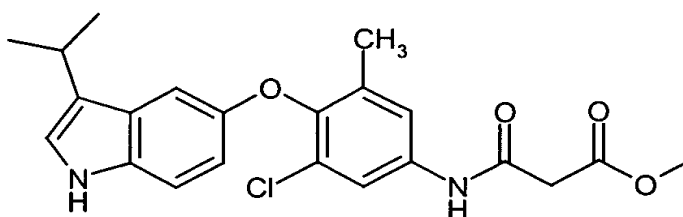
5

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.27, d, 6H; 1.31, t, 3H; 2.09, s, 6H; 3.06, hept., 1H; 3.92, s, 2H; 4.12, s, breit, 1H; 4.26, quart., 2H; 6.38, s, 2H; 6.72, dd, 1H; 6.91, dd, 2H; 7.20, d, 1H; 7.77, s, breit, 1H.

10

Beispiel 4

Methyl-3-({3-chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenyl}amino)-3-oxo-propanoat



15

131 mg 3-Chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylanilin (Beispiel III) werden mit 46 mg Triethylamin in 3 ml Aceton gelöst und mit 62 mg Malonsäuremethylesterchlorid bei 0°C tropfenweise versetzt. Man rührt 3 Stunden bei Raumtemperatur, gießt die Reaktionsmischung auf 20 ml Dichlormethan, wäscht die organische Phase mit Natriumchlorid-Lösung, trocknet über Natriumsulfat und rotiert ein. Durch chromatographische Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat) erhält man 134 mg Methyl-3-({3-chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenyl}amino)-3-oxo-propanoat.

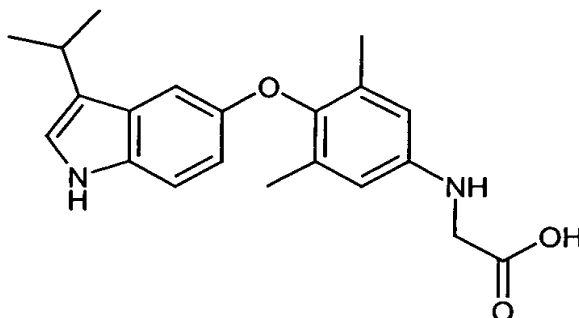
20

25

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.28, d, 6H; 2.20, s, 3H; 3.07, sept., 1H; 3.50, s, 2H; 3.83, s, 3H; 6.77, dd, 1H; 6.92, d, 1H; 6.95, d, 1H; 7.24, m, 1H; 7.36, d, 1H; 7.65, d, 1H; 7.81, s, breit, 1H; 9.24, s, breit, 1H.

Beispiel 5

N-{4-[(3-Isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dimethylphenyl}glycin



5

56 mg Ethyl-N-{4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dimethylphenyl}glycinat (Beispiel 3) werden in 7 ml Dioxan mit 1,5 ml 1N NaOH 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man gießt auf Wasser, stellt mit 1N HCl sauer, extrahiert mit Ethylacetat, trocknet und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Man erhält 51 mg N-{4-[(3-Isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dimethylphenyl}glycin.

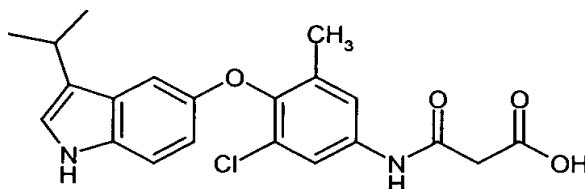
10

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.29, d, 6H; 2.10, s, 6H; 3.07, sept., 1H; 3.70, s, 2H; 6.41, s, 2H; 6.73, m, 1H; 6.91, m, 2H; 7.21, d, 1H; 7.77, s, breit, 1H.

15

Beispiel 6

3-({3-Chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenyl}amino)-3-oxopropionsäure



20

101 mg Methyl-3-({3-chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methyl-phenyl}-amino)-3-oxo-propanoat (Beispiel 4) werden in 2 ml Ethanol und 1 ml 1N NaOH

gelöst, 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man stellt sauer, extrahiert mit Ethylacetat, trocknet über Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Man erhält 87 mg 3-({3-Chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenyl}amino)-3-oxopropion-säure.

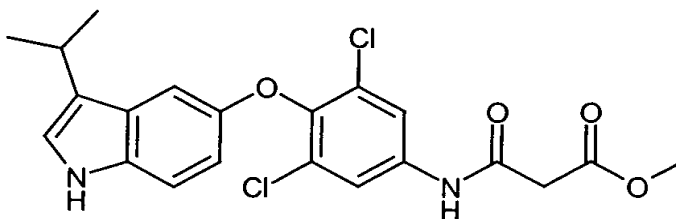
5

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, MeOH-d_4): δ = 1.25, d, 6H; 2.16, s, 3H; 2.99, sept., 1H; 3.45, s, 2H; 6.69, dd, 1H; 6.76, d, 1H; 6.96, s, 1H; 7.23, d, 1H; 7.38, d, 1H; 7.73, d, 1H.

Beispiel 7

10

Methyl-3-({3,5-dichlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}amino)-3-oxopropanoat



15

139 mg 3,5-Dichlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]anilin (Beispiel IV) werden mit 46 mg Triethylamin in 3 ml Aceton gelöst und mit 62 mg Malonsäuremethylesterchlorid bei 0°C tropfenweise versetzt. Man rührt 1 Stunde bei Raumtemperatur, gießt die Reaktionsmischung auf 20 ml Dichlormethan, wäscht die organische Phase mit Natriumchlorid-Lösung, trocknet über Natriumsulfat und rotiert ein. Durch chromatographische Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat) erhält man 162 mg Methyl-3-({3,5-dichlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}amino)-3-oxopropanoat.

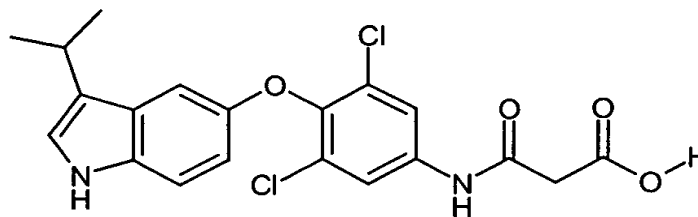
20

25

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.29, d, 6H; 3.09, sept., 1H; 3.47, s, 2H; 3.82, s, 3H; 6.80, dd, 1H; 6.96, m, 1H; 7.19, s, 1H; 7.24, m, 1H; 7.70, s, 2H; 7.82, s, breit, 1H; 9.43, s, breit, 1H.

Beispiel 8

3-({3,5-Dichlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl} amino)-3-oxopropionsäure



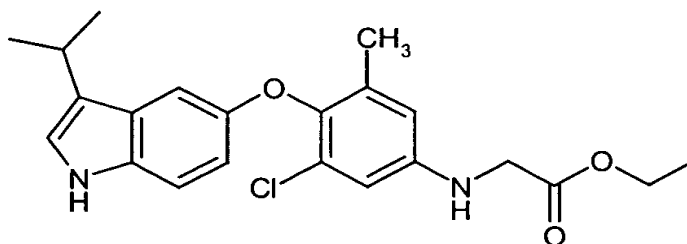
5 193 mg Methyl-3-({3,5-dichlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl} amino)-3-oxopropanoat (Beispiel 7) werden in 3 ml Ethanol mit 1 ml 1N NaOH eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen. Man schüttelt mit Wasser, trocknet die organische Phase und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Durch Verrühren mit
10 Diethylether erhält man 143 mg 3-({3,5-Dichlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl} amino)-3-oxopropionsäure.

¹H-NMR (300 MHz, MeOH-d₄): δ = 1.27, d, 6H; 3.00, sept., 1H; 3.35, s, 2H; 6.70, dd, 1H; 6.79, m, 1H; 6.97, s, 1H; 7.23, d, 1H; 7.79, s, 2H.

15

Beispiel 9

Ethyl-N-{3-chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenyl} glycinate



20

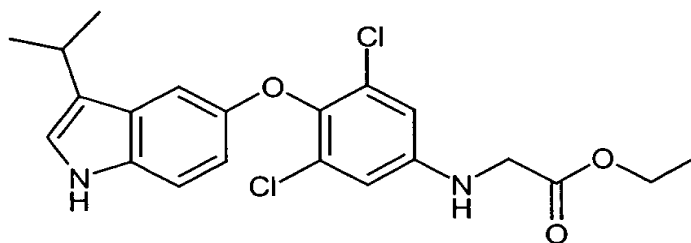
120 mg 3-Chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylanilin (Beispiel III) werden mit 62 mg Natriumacetat und 63 mg Bromessigsäureethylester in 5 ml

Ethanol 17 Stunden am Rückfluss erhitzt. Man gibt weitere 21 mg Bromessigsäureethylester zu und refluxiert 3 Stunden. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, man nimmt mit Wasser und Dichlormethan auf, wäscht die organische Phase mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung, trocknet die organische Phase und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Chromatographische Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat) ergibt 56 mg Ethyl-N-{3-chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenyl}glycinat.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.29, d, 6H; 1.32, t, 3H; 2.13, s, 3H; 3.08, sept., 1H; 3.91, s, 2H; 4.28, quart, 2H; 6.43, d, 1H; 6.56, d, 1H; 6.77, dd, 1H; 6.94, d, 1H; 7.22, d, 1H; 7.78, s, breit, 1H.

Beispiel 10

Ethyl N-{3,5-dichlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}glycinat



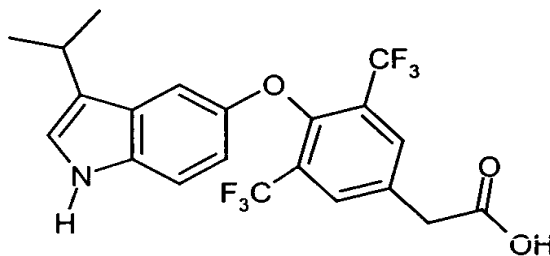
100 mg 3,5-Dichlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]anilin (Beispiel IV) werden mit 49 mg Natriumacetat und 50 mg Bromessigsäureethylester in 5 ml Ethanol 17 Stunden am Rückfluss erhitzt. Man gibt weitere 21 mg Bromessigsäureethylester zu und refluxiert 2 Stunden. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, man nimmt mit Wasser und Dichlormethan auf, wäscht die organische Phase mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung, trocknet die organische Phase und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Chromatographische Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat) ergibt 22 mg Ethyl N-{3,5-dichlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}glycinat.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.21, t, 3H; 1.22, d, 6H; 2.96, m 1H; 4.00, m, 2H; 4.15, quart., 2H; 6.63, m, 1H; 6.76, d, 1H; 6.77, s, 2H; 7.06, d, 1H; 7.24, d, 1H.

Beispiel 11

5

4-(3-Isopropyl-1H-indol-5-yloxy)-3,5-bis-trifluormethyl-phenyllessigsäure



10 Zu einer Lösung von 0,35 g (0,82 mmol) Nitril-Derivat aus Beispiel VIII in 5 ml Essigsäure (100 %-ig) tropft man eine Mischung von 5 ml konzentrierter Schwefelsäure und 5 ml Wasser hinzu. Die Reaktionslösung wird 4 Stunden bei 105°C gerührt, danach auf Raumtemperatur abgekühlt und mit eiskaltem Wasser und Ethylacetat versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt, die wässrige Lösung nochmals
15 getrocknet, filtriert und zu einem Öl eingeeengt. Das Rohprodukt (120,3 mg) wird an Kieselgel 60 mittels Methylenchlorid/Methanol (95:5 und 95:11) chromatographiert.

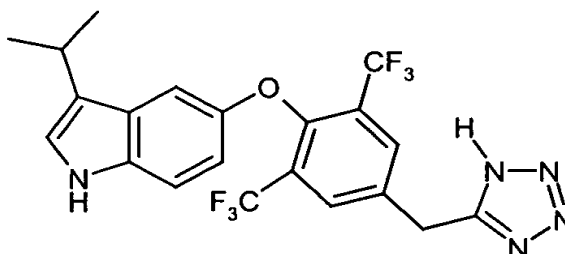
Ausbeute: 55 mg (15,3 %)

MS (DCI): 446 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100 %)

R_f : 0,38 (Methylenchlorid:Methanol = 9:1)

20

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.28, d, 6H; 3.05, quin, 1H; 3.81, s, 2H; 6.69, dd, 1H; 6.89, d, 1H; 6.94, d, 1H; 7.21, d, 1H; 7.8, breites s, 1H; 7.88, s, 2H.

Beispiel 12**4-(3-Isopropyl-1H-indol-5-yloxy)-3,5-bis-trifluormethyl-benzyltetrazol**

5

Zu einer Lösung von 200 mg (0,469 mmol) Nitril-Derivat aus Beispiel VIII in 8 ml Dimethylformamid fügt man 251 mg (4,69 mmol) Ammoniumchlorid und 305 mg (4,69 mmol) Natriumazid hinzu und kocht 4 Stunden unter Rückfluss. Anschließend wird die Lösung stark eingeeengt, mit 6N HCl behandelt und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet, filtriert und im Vakuum zu einem Öl konzentriert. Das Rohprodukt wird in Dichlormethan gelöst und an Kieselgel 60 mit Dichlormethan unter Zusatz von Methanol im Gradientenmodus (90:5 bis 90:40) chromatographiert.

10

Ausbeute: 126 mg (57,3 %)

15

MS (ESI): 470 ($[M+H]^+$, 100 %)

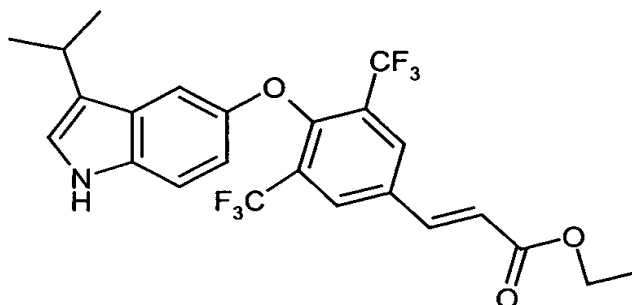
R_f: 0,30 (Dichlormethan:Methanol = 9 : 1)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.27, d, 6H; 3.06, quin, 1H; 4.49, s, 2H; 6.67, dd, 1H; 6.88, d, 1H; 6.94, d, 1H; 7.2, d, 1H; 7.84, breites s, 1H; 7.92, s, 2H; 8.01, s, 1H.

20

Beispiel 13

4-(3-Isopropyl-1H-indol-5-yloxy)-3,5-bis-trifluormethyl-zimtsäureethylester



5

1,0 g (2,41 mmol) Aldehyd-Derivat aus Beispiel V wird in 10 ml Toluol gelöst und 0,92 g (2,65 mmol) Ethoxycarbonylmethylen-triphenylphosphoran portionsweise eingetragen. Nach 2 Tagen Rühren bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch auf die Hälfte des Volumens eingeeengt und an Kieselgel 60 mittels Toluol chromatographiert.

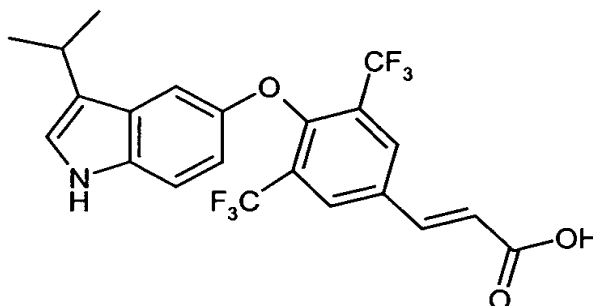
10

Ausbeute: 1,076 g (88,4 %)
 MS (ESI): 486 ($[M+H]^+$, 100 %)
 R_f : 0,68 (Toluol:Essigester = 8:2)
 HPLC: $R_t = 5,44$ (94,5 %)
 0,5 % $HClO_4$ / Acetonitril
 Kromasil – Säule C18 (60 x 2 mm)
 Fluss: 0,75 ml / Minute; 210 nm

15

20

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.27, d, 6H; 1.37, t, 3H; 3.05, quin, 1H; 4.3, quart, 2H; 6.55, breites d, 1H; 6.72, dd, 1H; 6.87, d, 1H; 6.95, d, 1H; 7.21, d, 1H; 7.73, breites d, 1H; 7.84, breites s, 1H; 8.04, s, 2H.

Beispiel 14**4-(3-Isopropyl-1H-indol-5-yloxy)-3,5-bis-trifluormethyl-zimtsäure**

5

0,23 g (0,46 mmol) Zimtsäureethylester-Derivat aus Beispiel 13 werden in 10 ml Dioxan gelöst, 4 ml 1 molare Natronlauge hinzugegeben und 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird mit 1 N Salzsäure auf pH 4 angesäuert, mit Ethylacetat versetzt und die wässrige Phase noch zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, eingengt und im Hochvakuum über Nacht getrocknet.

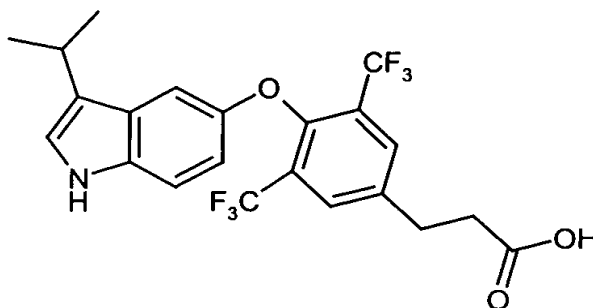
Ausbeute: 0,175 g (79,0 %)
MS (DCI): 475 ($[M+NH_4]^+$, 100 %)
HPLC: $R_t = 4,99$ (96,3 %)
0,5 % $HClO_4$ /Acetonitril
Kromasil-Säule C18 (60 x 2 mm)
Fluss: 0,75 ml / Minute; 210 nm

20

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.28$, d, 6H; 3.06, quin, 1H; 6.59, breites d, 1H; 6.73, dd, 1H; 6.88, d, 1H; 6.97, d, 1H; 7.23, d, 1H; 7.83, breites s und breites d, 2H; 8.09, s, 2H.

Beispiel 15

4-(3-Isopropyl-1H-indol-5-yloxy)-3,5-bis-trifluormethyl-phenylpropionsäure



5

10

150 mg (0,328 mmol) Zimtsäure-Derivat aus Beispiel 14 werden in 10 ml Methanol gelöst, mit 75 mg Palladium auf Aktivkohle (10 %-ig) versetzt und 18 Stunden bei hydrostatischem Wasserstoffdruck hydriert. Der Palladium-Katalysator wird über Kieselgur abgesaugt, mit Methanol nachgewaschen und das Filtrat zu einem festen Produkt eingeeengt.

Ausbeute: 86,2 mg (57,2 %)

MS (LC): 460 ([M+H]⁺, 100 %)

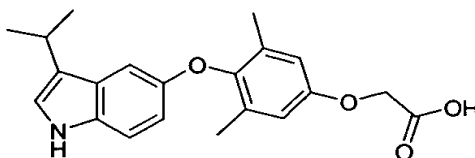
R_f: 0,76 (Methylenchlorid:Methanol = 10:1)

15

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.19, d, 6H; 2.7, t, 2H; 2.95, quin, 1H; 3.03, t, 2H; 6.58, dd, 1H; 6.7, d, 1H; 7.08, d, 1H; 7.24, d, 1H; 8.05, s, 2H; 10.72, d, 1H; 12.25, breites s, 1H.

Beispiel 16

{4-[(3-Isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dimethylphenoxy}essigsäure



5

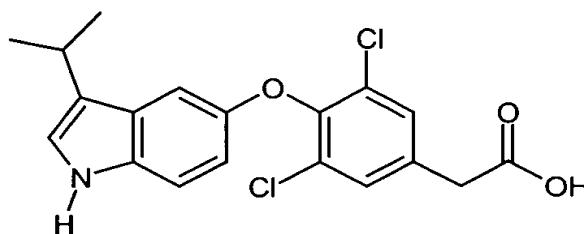
Man legt 0,24 g (0,46 mmol) tert-Butyl-[4-({1-[tert-butyl-(dimethyl)silyl]-3-isopropyl-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-dimethylphenoxy]acetat (Beispiel XIII) in 5 ml Ethanol gelöst vor und gibt 2,5 ml (2,50 mmol) 1 N Natronlauge-Lösung zu. Der Ansatz wird 2,5 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird abrotiert, der Ansatz mit 50 ml Wasser verdünnt und mit 1 N Salzsäure-Lösung angesäuert. Die wässrige Phase wird zweimal mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 0,186 g (87,3 %) {4-[(3-Isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dimethylphenoxy}-essigsäure.

15

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.28, d, 6H; 2.10, s, 6H; 2.96, m, 1H; 3.08, sept., 1H; 4.58, s, 2H; 6.68, s, 3H; 6.90, dd, 2H; 7.81, s, 1H.

Beispiel 17

4-(3-Isopropyl-1H-indol-5-yloxy)-3,5-dichlorphenylessigsäure



20

Zu einer Lösung von 0,43 g (0,90 mmol) Nitrilderivat aus Beispiel XIX in 10 ml Dioxan tropft man zunächst 5 ml konz. Schwefelsäure und danach 5 ml Wasser hinzu. Das Reaktionsgemisch wird 4 Stunden bei 100°C gerührt, danach auf Eis gegossen und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, fil-
5 triert und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wird an Kieselgel 60 mittels Toluol/Ethylacetat (1:1) im isokratischen Modus chromatographiert.

Ausbeute: 0,266 g (68,7 %)

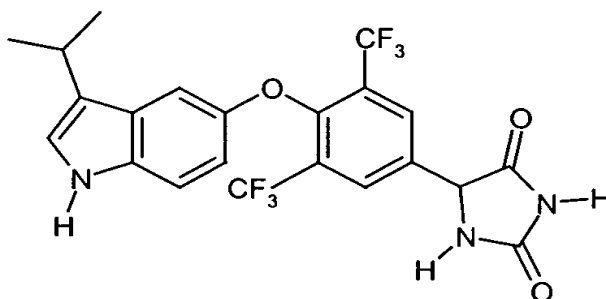
MS (DCI): 395 ($[M+NH_4]^+$, 100 %)

10 HPLC: $R_t = 4,79$ (87,8 %)
0,5 % $HClO_4$ /Acetonitril
Kromasil-Säule C18 (60 x 2 mm)
Fluss: 0,75 ml/Min.; 210 nm

15 1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.4$ (d, 6H); 3.1 (quin, 1H); 3.65 (s, 2H); 6.76 (dd, 1H); 6.95 (d, 1H); 7.03 (d, 1H); 7.24 (d, 1H); 7.34 (s, 2H); 7.81 (breites s, 1H).

Beispiel 18

20 5-{4-[(3-Isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-bis-trifluormethyl-phenyl}-imidazolidin-2,4-dion



25 Zu einer Lösung von 0,581 g (14,4 mmol) Natriumcyanid und 3,63 g (36,1 mmol) Ammoniumcarbonat in 30 ml Wasser gibt man 3,0 g (7,22 mmol) Aldehyd aus Beispiel V gelöst in 30 ml Ethanol hinzu und rührt 24 Stunden bei 60°C. An-

schließlich wird die Reaktionslösung von Ethanol abdestilliert, mit Wasser verdünnt, bei Eiskühlung mit 1 N HCl auf pH 2 angesäuert und mit Ethylacetat zweimal extrahiert. Nach Trocknen und Abdestillieren des Lösemittels wird das Rohprodukt (4,03 g) an Kieselgel 60 mit Methylenchlorid unter Zusatz von wenig Methanol im Verhältnis 20:1 bis 20:2,5 chromatographiert.

Ausbeute: 2,73 g (78,1 %)

MS (ESI): 486 ($[M+H]^+$, 100 %)

HPLC: $R_t = 4,58$ (85,1 %)

0,5 % $HClO_4$ /Acetonitril

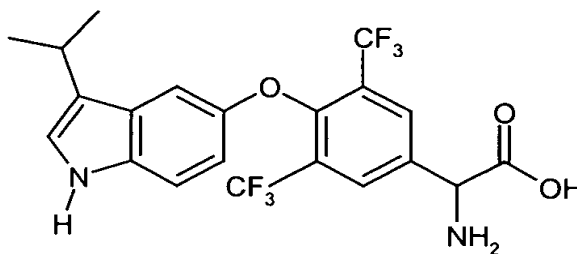
Kromasil-Säule C18 (60 x 2 mm)

Fluss: 0,75 ml/Min.; 210 nm

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.26$ (d, 6H); 3.06 (quin., 1H); 5.29 (s, 1H); 6.23 (s, 1H); 6.65 (dd, 1H); 6.9 (d, 1H); 6.95 (d, 1H); 7.2 (d, 1H); 7.8 (breites s, 1H); 7.97 (s, 2H); 8.27 (breites s, 1H).

Beispiel 19

DL-Amino-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-bis-trifluormethyl-phenyl}-essigsäure

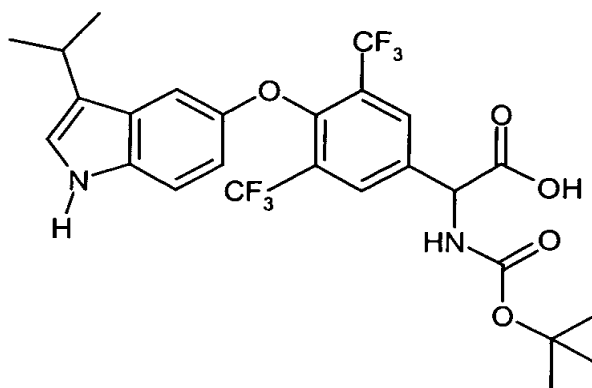


1,0 g (2,06 mmol) Hydantoin aus Beispiel 18 werden mit 0,493 g (20,6 mmol) Lithiumhydroxid in 15 ml Wasser über Nacht auf 100°C erhitzt. Die Reaktionslösung wird auf 0°C abgekühlt und direkt weiter mit Di-tert.-butyl-dicarbonat umgesetzt (Beispiel 20).

$R_f = 0,39$ (Methylenchlorid : Methanol = 8:2)

Beispiel 20

DL-tert.Butoxycarbonylamino- {4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-bis-
5 trifluormethyl-phenyl}-essigsäure



Die Reaktionslösung aus Beispiel 19 (ca. 2,06 mmol = 100 %) wird mit 50 ml
Dioxan versetzt und bei 0°C mit 0,899 g (4,12 mmol) Di-tert.-butyl-dicarbonat gelöst
10 in 5 ml Dioxan tropfenweise umgesetzt. Anschließend lässt man die Reaktionslösung
auf Raumtemperatur kommen und rührt 2 Stunden bei Raumtemperatur nach. Nach
Abdestillieren von Dioxan wird die Reaktionslösung bei 0°C mit 1 N HCl auf pH 2
angesäuert und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten Ethylacetat-
Phasen werden mit Natriumchlorid-Lösung gewaschen, getrocknet, filtriert und
15 eingengt. Das Rohprodukt (1,234 g) wird an Kieselgel 60 mit Methylenchlorid/-
Methanol (9:1) im isokratischen Modus chromatographiert.

Ausbeute: 0,271 g (23,5 %)

Es wird eine 2. Fraktion von 0,531 g (HPLC-Gehalt: 64,0 %) erhalten.

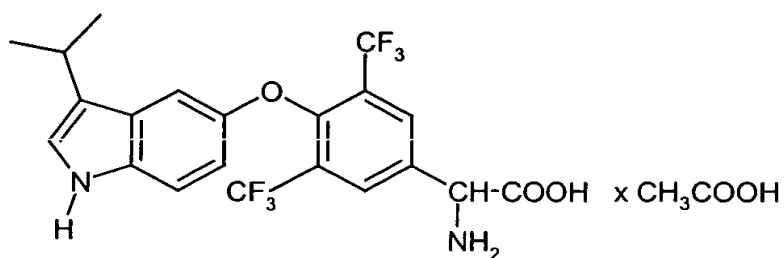
MS (LC-MS): 561 ([M+H]⁺, 100 %)

20 HPLC: R_t = 0,503 (91,4 %)
0,5 % HClO₄/Acetonitril
Kromasil-Säule C18 (60 x 2 mm)
Fluss: 0,75 ml/Min.; 210 nm

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, d_6 -DMSO): δ = 1.18 (d, 6H); 1.38 (s, 9H); 2.93 (m, 1H); 3.33 (breites s, 1H); 4.99 (d, 1H); 6.59 (d, 1H); 6.7 (s, 1H); 7.08 (d, 1H); 7.25 (d, 1H); 8.1 (s, 2H); 10.75 (s, 1H).

5 Beispiel 21

DL-Amino-{4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-bis-trifluormethyl-phenyl}-essigsäure Acetat-Salz



10

0,526 g (0,945 mmol) tert.-Butoxycarbonyl-geschützte Aminosäure aus Beispiel 20 werden in 7 ml Dichlormethan gelöst, auf 0°C gekühlt und unter Argon tropfenweise mit 7 ml Trifluoressigsäure versetzt. Die Lösung wird danach 45 Min. bei Raumtemperatur gerührt, anschließend zu einem Öl eingengt, der ölige Rückstand mit Ether verrührt und Ether abdestilliert.

15

Ausbeute: 0,526 g (als Trifluoracetat-Salz)

Der Rückstand wird in 20 %iger Essigsäure (20 ml) unter Zusatz von 10 ml Methanol gelöst und über eine mit 80 ml Amberlite IR-67 (Acetat-Form, Fluka) gefüllte Säule geschickt. Anschließend wird mit Wasser-Methanol-Gemisch (1:1) nachgewaschen, das Eluat im Vakuum von Methanol befreit und lyophilisiert.

20

Ausbeute: 120 mg (27,8 %)

MS (EI): 460 ($[M]^+$, 14 %)

HPLC: R_f = 4,29 (79,8 %)

25

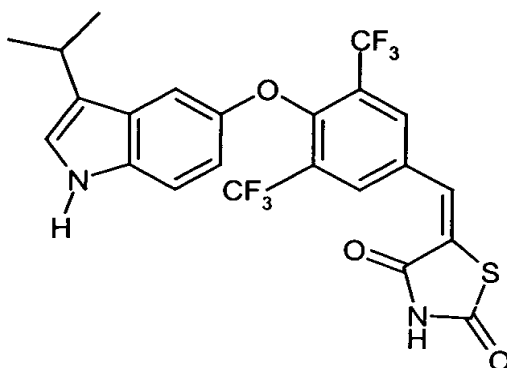
0,5 % HClO_4 / Acetonitril

Kromasil-Säule C18 (60 x 2 mm)

Fluss: 0,75 ml/Min.; 210 nm

Beispiel 22

5- $\{4-[(3\text{-Isopropyl-1H-indol-5-yl})\text{oxy}]-3,5\text{-bis-trifluormethyl-benzyliden}\}$ -
thiazolidin-2,4-dion



Eine Mischung von 0,52 g (1,25 mmol) Aldehydderivat aus Beispiel V, 0,21 g (1,63 mmol) 2,4-Thiazolidin-2,4-dion, 0,2 g (1,63 mmol) Benzoesäure und 0,14 g (1,63 mmol) Piperidin in 47,5 ml Toluol werden über Nacht in Gegenwart von Molekularsieb 4Å-Pulver unter Rückfluss gekocht. Danach wird die Reaktionslösung auf Raumtemperatur abgekühlt, mit 47,5 ml Toluol verdünnt, vom Molekularsieb abgesaugt und mit Ethylacetat gewaschen. Das organische Filtrat wird zweimal mit Ammoniumchlorid-Lösung gewaschen, getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedunstet. Durch Chromatographie an Kieselgel 60 mittels Toluol/Ethylacetat (10:1) im isokratischen Modus erhält man das Thiazolidindion-Derivat.

Ausbeute: 50 mg (4,9 %)

MS (ESI): 515 ($[M+H]^+$, 100 %)

HPLC: $R_t = 3,72$ (63,2 %)

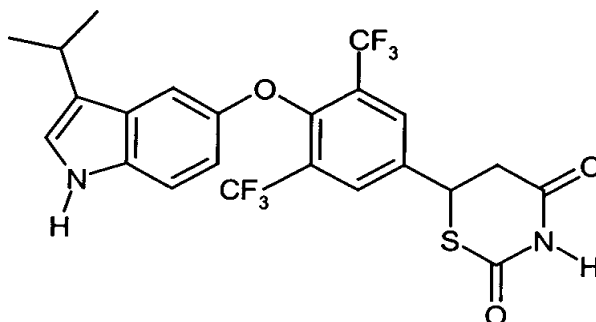
0,3 g 30%ige HCl pro 1 l H_2O

Symmetry-Säule C18 (150 x 2,1 mm)

Fluss: 0,9 ml/Min.; 210 nm

Beispiel 23

6-{4-[(3-Isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-bis-trifluormethyl-phenyl}-[1,3]-thiazinan-2,4-dion



Das Thiazin-Derivat entsteht als weiteres Produkt bei der Herstellung des Benzyliden-2,4-thiazolidin-dion-derivates (Beispiel 22).

Ausbeute: 0,123 g (14,7 %)

MS (LC): 517 ($[M+H]^+$, 100 %)

HPLC: $R_t = 3,26$ (77,3 %)

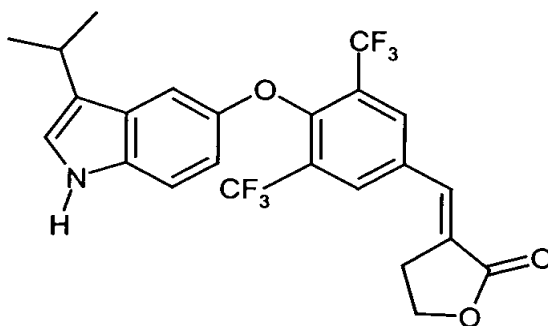
0,3 g 30%ige HCl pro 1 l H₂O

Symmetry-Säule C18 (150 x 2,1 mm)

Fluss: 0,9 ml/Min.; 210 nm

Beispiel 24

3-{4-[(3-Isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-bis-trifluormethyl-benzyliden}-dihydrofuran-2-on



0,36 g (0,87 mmol) Aldehydderivat aus Beispiel V werden in 10 ml Toluol gelöst und 0,36 g (1,04 mmol) Butyrolactonyliden-triphenylphosphoran portionsweise eingetragen. Nach 3 Tagen Rühren bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch filtriert, das Filtrat auf die Hälfte des Volumens eingeeengt und an Kieselgel 60
5 mittels Toluol / Ethylacetat (9:1) chromatographiert.

Ausbeute: 0,334 g (72,5 %)

MS (DCI): 501 ($[M+NH_4]^+$, 100 %)

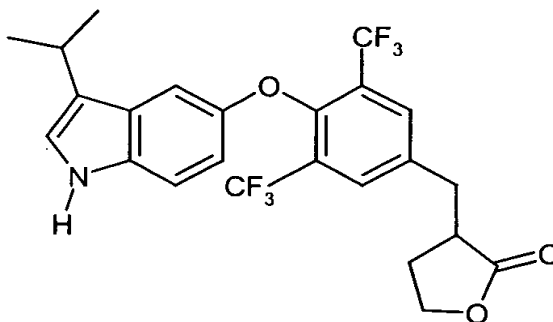
R_f = 0,87 (Toluol : Ethylacetat = 9:1)

10 1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.27 (d, 6H); 3.05 (quin, 1H); 3.31 (sext, 2H); 4.55 (t, 2H); 6.71 (dd, 1H); 6.88 (d, 1H); 6.96 (d, 1H); 7.2 (d, 1H); 7.62 (t, 1H); 7.84 (breites s, 1H); 8.03 (s, 2H).

Beispiel 25

15

3-{4-[(3-Isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-bis-trifluormethyl-benzyl}-dihydrofuran-2-on



20 0,2 g (0,38 mmol) Benzyliden-Verbindung aus Beispiel 24 werden in 100 ml Methanol gelöst und 18 Stunden lang in Gegenwart von Palladium auf Aktivkohle mit Wasserstoff hydriert. Der Katalysator wird über Kieselgur abgesaugt und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt durch Chromatographie an Kieselgel 60 im isokratischen Gradienten-Modus mit Toluol/Ethylacetat
25 (10:1).

Ausbeute: 94 mg (48,7 %)

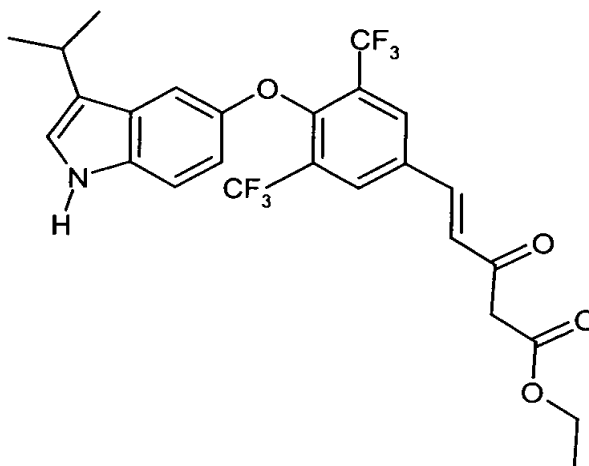
MS (ESI): 486 ($[M+H]^+$, 100 %)

R_f = 0,35 (Toluol : Ethylacetat = 9:1)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.28 (d, 6H); 2.04 (m, 1H); 2.37 (m, 1H); 2.91 (m, 2H); 3.05 (quin, 1H); 3.4 (quart, 1H); 4.23 (m, 1H); 4.39 (sext, 1H); 6.69 (dd, 1H); 6.85 (d, 1H); 6.94 (d, 1H); 7.2 (d, 1H); 7.77 (s, 2H); 7.8 (s, 1H).

Beispiel 26

5- $\{4-[(3\text{-Isopropyl-1H-indol-5-yl})\text{oxy}]-3,5\text{-bis-trifluormethyl-phenyl}\}$ -3-oxo-pent-4-en-carbonsäure-ethylester



Analog zur Vorschrift des Beispiels 24 werden 0,35 g (0,84 mmol) Aldehydderivat aus Beispiel V mit 0,36 g (0,93 mmol) 4-(Triphenylphosphoranylidene)-acetessigsäure-ethylester in 10 ml Toluol 2 Tage bei Raumtemperatur und danach 18 Stunden bei 75°C und 6 Stunden bei 120°C umgesetzt. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel 60 mit Toluol gereinigt.

Ausbeute: 0,24 g (47,3 %)

MS (ESI): 528 ($[M+H]^+$, 100 %)

HPLC: R_t = 6,00 (27,3 %) und R_t = 5,35 (51,2 %) ; E/Z-Gemisch

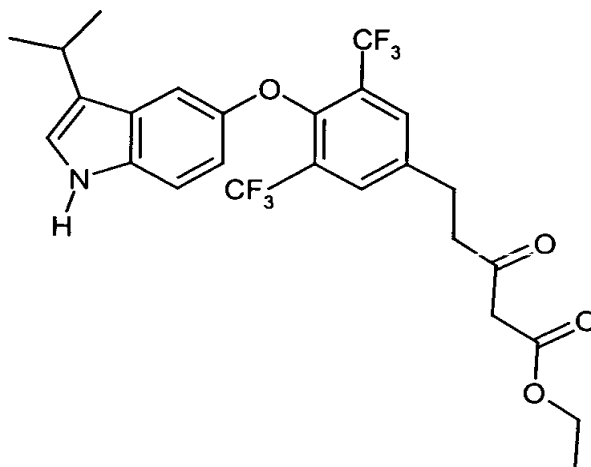
0,5 % HClO_4 /Acetonitril

Kromasil-Säule C18 (60 x 2 mm)

Fluss: 0,75 ml/Min.; 210 nm

Beispiel 27

- 5 5-{4-[(3-Isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-bis-trifluormethyl-phenyl}-3-oxo-pentancarbonsäure-ethylester



- 10 Analog zur Vorschrift des Beispiels 25 werden 0,2 g (0,38 mmol) 3-Oxopenten-4-carbonsäurederivat aus Beispiel 26 über Nacht in Methanol mit Palladium auf Aktiv-Kohle unter Wasserstoffatmosphäre hydriert. Das Rohprodukt wird über Kieselgel mit Toluol/Ethylacetat (10:1) im isokratischen Modus chromatographiert.

Ausbeute: 89 mg (38,6 %)

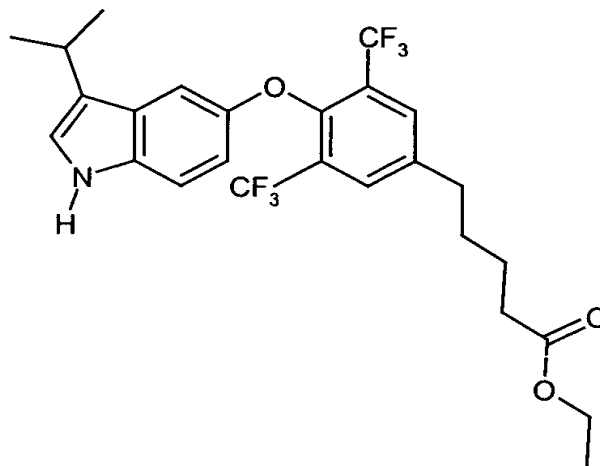
MS (ESI): 530 ($[M+H]^+$, 100 %)

- 15 $R_f =$ 0,37 (Toluol : Ethylacetat = 9:1)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1.28 (d und t, 9H); 3.03 (m, 5H); 3.49 (s, 2H); 4.2 (quart, 2H); 6.7 (dd, 1H); 6.87 (d, 1H); 6.95 (d, 1H); 7.21 (d, 1H); 7.73 (s, 2H); 7.8 (s, 1H).

Beispiel 28

5- {4-[(3-Isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-bis-trifluormethyl-phenyl}-pentan-carbonsäure-ethylester



5

Das Pentancarbonsäurederivat entsteht als Nebenprodukt bei der katalytischen Hydrierung des 3-Oxo-pentancarbonsäurederivates in Beispiel 27.

Ausbeute: 15 mg (6,2 %)

10 MS (ESI): 516 ($[M+H]^+$, 100 %)

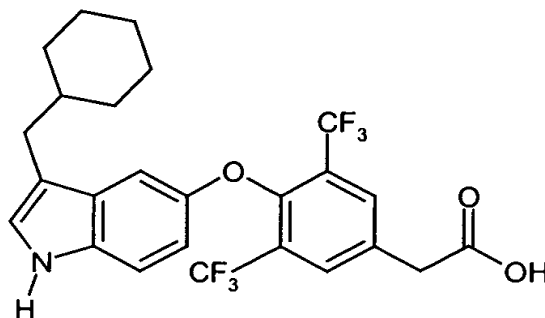
R_f = 0,4 (Toluol : Ethylacetat = 9:1)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1.28 (d und t, 9H); 1.73 (quin, 3H); 2.39 (m, 2H); 2.78 (m, 2H); 3.04 (sext, 2H); 4.15 (quart, 2H); 6.7 (dd, 1H); 6.86 (d, 1H); 6.93 (d, 1H); 7.21 (d, 1H); 7.71 (s, 2H); 7.8 (breites s, 1H).

15

Beispiel 29

4-(3-Cyclohexylmethyl-1H-indol-5-yloxy)-3,5-bis-trifluormethyl-phenyllessigsäure



Die Herstellung erfolgt in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 17 aus 0,3 g (0,62 mmol) Phenylacetonitril-derivat aus Beispiel XXIII, indem man das Nitril in 10 ml Dioxan löst und mit 4 ml konz. Schwefelsäure und 4 ml Wasser 4 Stunden bei 100°C behandelt. Das Rohprodukt wird an Kieselgel 60 mittels Toluol/Ethylacetat (1:1) im isokratischen Modus chromatographiert.

Ausbeute: 65 mg (17,5 %)

MS (ESI): 500 ($[M+H]^+$, 100 %)

HPLC: $R_t = 5,23$ (82,6 %)

0,5 % $HClO_4$ /Acetonitril

Kromasil-Säule C18 (60 x 2 mm)

Fluss: 0,75 ml / Min.; 210 nm

R_f : 0,29 (Toluol : Ethylacetat = 1:1)

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.92 (m, 2H); 1.17 (m, 4H); 1.5 (m, 1H); 1.65 (m, 4H); 2.49 (d, 2H); 3.82 (s, 2H); 6.68 (dd, 1H); 6.84 (d, 1H); 6.93 (d, 1H); 7.2 (d, 1H); 7.85 (d und s, 3H).

In analoger Weise können hergestellt werden:

Beispiel 30

{4-[(3-Isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dimethylphenoxy}essigsäure

Beispiel 31

{4-[(3-Cyclopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dimethylphenoxy}essigsäure

5

Beispiel 32

{4-[(3-Cyclobutyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dimethylphenoxy}essigsäure

Beispiel 33

{4-[(3-Cyclopentyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dimethylphenoxy}essigsäure

10

Beispiel 34

{4-[(3-Cyclohexyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dimethylphenoxy}essigsäure

Beispiel 35

15

{3,5-Dimethyl-4-[(3-propyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenoxy}essigsäure

Beispiel 36

{4-[(3-Butyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dimethylphenoxy}essigsäure

20

Beispiel 37

{3,5-Dimethyl-4-[(3-pentyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenoxy}essigsäure

Beispiel 38

{4-[(3-Hexyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dimethylphenoxy}essigsäure

25

Beispiel 39

{4-[(3-Isobutyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dimethylphenoxy}essigsäure

Beispiel 40

30

{4-[(3-sec-Butyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dimethylphenoxy}essigsäure

Beispiel 41

(4-{{3-(Cyclohexylmethyl)-1H-indol-5-yl}oxy}-3,5-dimethylphenoxy)essigsäure

Beispiel 42

5 (4-{{3-(Cyclopentylmethyl)-1H-indol-5-yl}oxy}-3,5-dimethylphenoxy)essigsäure

Beispiel 43

(4-{{3-(Cyclobutylmethyl)-1H-indol-5-yl}oxy}-3,5-dimethylphenoxy)essigsäure

10 **Beispiel 44**

(4-{{3-(Cyclopropylmethyl)-1H-indol-5-yl}oxy}-3,5-dimethylphenoxy)essigsäure

Beispiel 45

15 {3,5-Dichlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenoxy}essigsäure

Beispiel 46

{3,5-Dichlor-4-[(3-cyclopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenoxy}essigsäure

Beispiel 47

20 {3,5-Dichlor-4-[(3-cyclobutyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenoxy}essigsäure

Beispiel 48

{3,5-Dichlor-4-[(3-cyclopentyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenoxy}essigsäure

25 **Beispiel 49**

{3,5-Dichlor-4-[(3-cyclohexyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenoxy}essigsäure

Beispiel 50

30 {3,5-Dichlor-4-[(3-propyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenoxy}essigsäure

Beispiel 51

{4-[(3-Butyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dichlorphenoxy}essigsäure

Beispiel 52

5 {3,5-Dichlor-4-[(3-pentyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenoxy}essigsäure

Beispiel 53

{3,5-Dichlor-4-[(3-hexyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenoxy}essigsäure

10 **Beispiel 54**

{3,5-Dichlor-4-[(3-isobutyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenoxy}essigsäure

Beispiel 55

15 {4-[(3-sec-Butyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dichlorphenoxy}essigsäure

Beispiel 56

(3,5-Dichlor-4-{[3-(cyclohexylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}phenoxy)essigsäure

Beispiel 57

20 (3,5-Dichlor-4-{[3-(cyclopentylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}phenoxy)essigsäure

Beispiel 58

(3,5-Dichlor-4-{[3-(cyclobutylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}phenoxy)essigsäure

25 **Beispiel 59**

(3,5-Dichlor-4-{[3-(cyclopropylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}phenoxy)essigsäure

Beispiel 60

30 {3,5-Dibrom-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenoxy}essigsäure

Beispiel 61

{3,5-Dibrom-4-[(3-cyclopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenoxy}essigsäure

Beispiel 62

5 {3,5-Dibrom-4-[(3-cyclobutyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenoxy}essigsäure

Beispiel 63

{3,5-Dibrom-4-[(3-cyclopentyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenoxy}essigsäure

10 **Beispiel 64**

{3,5-Dibrom-4-[(3-cyclohexyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenoxy}essigsäure

Beispiel 65

15 {3,5-Dibrom-4-[(3-propyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenoxy}essigsäure

Beispiel 66

{3,5-Dibrom-4-[(3-butyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenoxy}essigsäure

Beispiel 67

20 {3,5-Dibrom-4-[(3-pentyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenoxy}essigsäure

Beispiel 68

{3,5-Dibrom-4-[(3-hexyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenoxy}essigsäure

25 **Beispiel 69**

{3,5-Dibrom-4-[(3-isobutyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenoxy}essigsäure

Beispiel 70

30 {3,5-Dibrom-4-[(3-sec-butyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenoxy}essigsäure

Beispiel 71

(3,5-Dibrom-4- {[3-(cyclohexylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}phenoxy)essigsäure

Beispiel 72

5 (3,5-Dibrom-4- {[3-(cyclopentylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}phenoxy)essigsäure

Beispiel 73

(3,5-Dibrom-4- {[3-(cyclobutylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}phenoxy)essigsäure

10 **Beispiel 74**

(3,5-Dibrom-4- {[3-(cyclopropylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}phenoxy)essigsäure

Beispiel 75

15 [4-[(3-Isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-bis(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

Beispiel 76

[4-[(3-Cyclopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-bis(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

Beispiel 77

20 [4-[(3-Cyclobutyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-bis(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

Beispiel 78

[4-[(3-Cyclopentyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-bis(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

25 **Beispiel 79**

[4-[(3-Cyclohexyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-bis(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

Beispiel 80

30 [4-[(3-Propyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-bis(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

Beispiel 81

[4-[(3-Butyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-bis(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

Beispiel 82

5 [4-[(3-Pentyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-bis(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

Beispiel 83

[4-[(3-Hexyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-bis(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

10 **Beispiel 84**

[4-[(3-Isobutyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-bis(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

Beispiel 85

15 [4-[(3-sec-Butyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-bis(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

Beispiel 86

[4-{{3-(Cyclohexylmethyl)-1H-indol-5-yl}oxy}-3,5-bis(trifluormethyl)phenoxy]-
essigsäure

20 **Beispiel 87**

[4-{{3-(Cyclopentylmethyl)-1H-indol-5-yl}oxy}-3,5-bis(trifluormethyl)phenoxy]-
essigsäure

Beispiel 88

25 [4-{{3-(Cyclobutylmethyl)-1H-indol-5-yl}oxy}-3,5-bis(trifluormethyl)phenoxy]-
essigsäure

Beispiel 89

30 [4-{{3-(Cyclopropylmethyl)-1H-indol-5-yl}oxy}-3,5-bis(trifluormethyl)phenoxy]-
essigsäure

Beispiel 90

[4-[(3-Isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3-methyl-5-(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

Beispiel 91

5 [4-[(3-Cyclopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3-methyl-5-(trifluormethyl)phenoxy]-
essigsäure

Beispiel 92

10 [4-[(3-Cyclobutyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3-methyl-5-
(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

Beispiel 93

15 [4-[(3-Cyclopentyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3-methyl-5-
(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

Beispiel 94

[4-[(3-Cyclohexyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3-methyl-5-
(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

20 **Beispiel 95**

[3-Methyl-4-[(3-propyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

Beispiel 96

25 [4-[(3-Butyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3-methyl-5-(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

Beispiel 97

[3-Methyl-4-[(3-pentyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

Beispiel 98

30 [4-[(3-Hexyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3-methyl-5-(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

Beispiel 99

[4-[(3-Isobutyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3-methyl-5-(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

Beispiel 100

5 [4-[(3-sec-Butyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3-methyl-5-(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

Beispiel 101

[4-{[3-(Cyclohexylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-3-methyl-5-(trifluormethyl)phenoxy]-essigsäure

10

Beispiel 102

[4-{[3-(Cyclopentylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-3-methyl-5-(trifluormethyl)phenoxy]-essigsäure

15 **Beispiel 103**

[4-{[3-(Cyclobutylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-3-methyl-5-(trifluormethyl)phenoxy]-essigsäure

Beispiel 104

20 [4-{[3-(Cyclopropylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-3-methyl-5-(trifluormethyl)-phenoxy]essigsäure

Beispiel 105

{3-Brom-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenoxy}essigsäure

25

Beispiel 106

{3-Brom-4-[(3-cyclopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenoxy}essigsäure

Beispiel 107

30 {3-Brom-4-[(3-cyclobutyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenoxy}essigsäure

Beispiel 108

{3-Brom-4-[(3-cyclopentyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenoxy}essigsäure

Beispiel 109

5 {3-Brom-4-[(3-cyclohexyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenoxy}essigsäure

Beispiel 110

{3-Brom-5-methyl-4-[(3-propyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenoxy}essigsäure

10 **Beispiel 111**

{3-Brom-4-[(3-butyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenoxy}essigsäure

Beispiel 112

15 {3-Brom-5-methyl-4-[(3-pentyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenoxy}essigsäure

Beispiel 113

{3-Brom-4-[(3-hexyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenoxy}essigsäure

Beispiel 114

20 {3-Brom-4-[(3-isobutyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenoxy}essigsäure

Beispiel 115

{3-Brom-4-[(3-sec-butyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenoxy}essigsäure

25 **Beispiel 116**

(3-Brom-4-{[3-(cyclohexylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-5-methylphenoxy)essigsäure

Beispiel 117

30 (3-Brom-4-{[3-(cyclopentylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-5-methylphenoxy)essigsäure

Beispiel 118

(3-Brom-4-{{3-(cyclobutylmethyl)-1H-indol-5-yl}oxy}-5-methylphenoxy)essigsäure

Beispiel 119

5 (3-Brom-4-{{3-(cyclopropylmethyl)-1H-indol-5-yl}oxy}-5-methylphenoxy)essigsäure

Beispiel 120

10 {3-Chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenoxy}essigsäure

Beispiel 121

{3-Chlor-4-[(3-cyclopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenoxy}essigsäure

Beispiel 122

15 {3-Chlor-4-[(3-cyclobutyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenoxy}essigsäure

Beispiel 123

{3-Chlor-4-[(3-cyclopentyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenoxy}essigsäure

20 **Beispiel 124**

{3-Chlor-4-[(3-cyclohexyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenoxy}essigsäure

Beispiel 125

25 {3-Chlor-5-methyl-4-[(3-propyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenoxy}essigsäure

Beispiel 126

{4-[(3-butyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3-chlor-5-methylphenoxy}essigsäure

Beispiel 127

30 {3-Chlor-5-methyl-4-[(3-pentyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenoxy}essigsäure

Beispiel 128

{3-Chlor-4-[(3-hexyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenoxy}essigsäure

Beispiel 129

5 {3-Chlor-4-[(3-isobutyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenoxy}essigsäure

Beispiel 130

{4-[(3-sec-butyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3-chlor-5-methylphenoxy}essigsäure

10 **Beispiel 131**

(3-Chlor-4-{[3-(cyclohexylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-5-methylphenoxy)essigsäure

Beispiel 132

15 (3-Chlor-4-{[3-(cyclopentylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-5-methylphenoxy)essigsäure

Beispiel 133

(3-Chlor-4-{[3-(cyclobutylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-5-methylphenoxy)essigsäure

20 **Beispiel 134**

(3-Chlor-4-{[3-(cyclopropylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-5-methylphenoxy)essigsäure

Beispiel 135

25 {3-Brom-5-chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenoxy}essigsäure

Beispiel 136

{3-Brom-5-chlor-4-[(3-cyclopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenoxy}essigsäure

30 **Beispiel 137**

{3-Brom-5-chlor-4-[(3-cyclobutyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenoxy}essigsäure

Beispiel 138

{3-Brom-5-chlor-4-[(3-cyclopentyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenoxy}essigsäure

5 **Beispiel 139**

{3-Brom-5-chlor-4-[(3-cyclohexyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenoxy}essigsäure

Beispiel 140

{3-Brom-5-chlor-4-[(3-propyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenoxy}essigsäure

10

Beispiel 141

{3-Brom-4-[(3-butyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-chlorphenoxy}essigsäure

Beispiel 142

15 {3-Brom-5-chlor-4-[(3-pentyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenoxy}essigsäure

Beispiel 143

{3-Brom-5-chlor-4-[(3-hexyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenoxy}essigsäure

20 **Beispiel 144**

{3-Brom-5-chlor-4-[(3-isobutyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenoxy}essigsäure

Beispiel 145

{3-Brom-4-[(3-sec-butyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-chlorphenoxy}essigsäure

25

Beispiel 146

(3-Brom-5-chlor-4-[[3-(cyclohexylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy]phenoxy)essigsäure

Beispiel 147

30 (3-Brom-5-chlor-4-[[3-(cyclopentylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy]phenoxy)essigsäure

Beispiel 148

(3-Brom-5-chlor-4-{{3-(cyclobutylmethyl)-1H-indol-5-yl}oxy}phenoxy)essigsäure

Beispiel 149

5 (3-Brom-5-chlor-4-{{3-(cyclopropylmethyl)-1H-indol-5-yl}oxy}phenoxy)essigsäure

Beispiel 150

[3-Chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

10 **Beispiel 151**

3-Chlor-4-[(3-cyclopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

Beispiel 152

15 [3-Chlor-4-[(3-cyclobutyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

Beispiel 153

[3-Chlor-4-[(3-cyclopentyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

Beispiel 154

20 [3-Chlor-4-[(3-cyclohexyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

Beispiel 155

[3-Chlor-4-[(3-propyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

25 **Beispiel 156**

[4-[(3-Butyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3-chlor-5-(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

Beispiel 157

30 [3-Chlor-4-[(3-pentyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

Beispiel 158

[3-Chlor-4-[(3-hexyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

Beispiel 159

5 [3-Chlor-4-[(3-isobutyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

Beispiel 160

[4-[(3-sec-Butyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3-chlor-5-(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

10 **Beispiel 161**

[3-Chlor-4-{[3-(cyclohexylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-5-(trifluormethyl)-
phenoxy]essigsäure

Beispiel 162

15 [3-Chlor-4-{[3-(cyclopentylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-5-(trifluormethyl)phenoxy]-
essigsäure

Beispiel 163

20 [3-Chlor-4-{[3-(cyclobutylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-5-(trifluormethyl)phenoxy]-
essigsäure

Beispiel 164

[3-Chlor-4-{[3-(cyclopropylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-5-(trifluormethyl)phenoxy]-
essigsäure

25

Beispiel 165

[3-Brom-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

Beispiel 166

30 [3-Brom-4-[(3-cyclopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

Beispiel 167

[3-Brom-4-[(3-cyclobutyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

Beispiel 168

5 [3-Brom-4-[(3-cyclopentyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

Beispiel 169

[3-Brom-4-[(3-cyclohexyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

10 **Beispiel 170**

[3-Brom-4-[(3-propyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

Beispiel 171

15 [3-Brom-4-[(3-butyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

Beispiel 172

[3-Brom-4-[(3-pentyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

Beispiel 173

20 [3-Brom-4-[(3-hexyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

Beispiel 174

[3-Brom-4-[(3-isobutyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

25 **Beispiel 175**

[3-Brom-4-[(3-sec-butyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

Beispiel 176

30 [3-Brom-4-[[3-(cyclohexylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy]-5-(trifluormethyl)phenoxy]-
essigsäure

Beispiel 177

[3-Brom-4- {[3-(cyclopentylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-5-(trifluormethyl)phenoxy]-essigsäure

5 **Beispiel 178**

[3-Brom-4- {[3-(cyclobutylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-5-(trifluormethyl)phenoxy]-essigsäure

Beispiel 179

10 [3-Brom-4- {[3-(cyclopropylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-5-(trifluormethyl)phenoxy]-essigsäure

Beispiel 180

15 ({4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dimethylphenyl} sulfanyl)essigsäure

Beispiel 181

({3,5-Dichlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl} sulfanyl)essigsäure

Beispiel 182

20 ({3,5-Dibrom-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl} sulfanyl)essigsäure

Beispiel 183

{[4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]sulfanyl}-essigsäure

25

Beispiel 184

{[4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3-methyl-5-(trifluormethyl)phenyl]sulfanyl}-essigsäure

30

Beispiel 185

({3-Chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenyl} sulfanyl)essigsäure

Beispiel 186

((3-Brom-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenyl)sulfanyl)essigsäure

5 **Beispiel 187**

((3-Brom-5-chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl)sulfanyl)essigsäure

Beispiel 188

10 {[(3-Brom-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenyl)sulfanyl]-
essigsäure

Beispiel 189

{[3-Chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenyl)sulfanyl]-
essigsäure

15

Beispiel 190

N-[3-Chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenyl]glycin

Beispiel 191

20 N-[3-Brom-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenyl]glycin

Beispiel 192

N-{3-Brom-5-chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl} glycin

25 **Beispiel 193**

N-{3-Brom-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenyl} glycin

Beispiel 194

30 N-{3-Chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenyl} glycin

Beispiel 195

N-[4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3-methyl-5-(trifluormethyl)phenyl]glycin

Beispiel 196

5 N-[4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]glycin

Beispiel 197

N-{3,5-Dibrom-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl} glycin

10 **Beispiel 198**

N-{3,5-Dichlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl} glycin

Beispiel 199

N-{4-[(3-Isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dimethylphenyl} glycin

15

Beispiel 200

3-{{3-Chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenyl}amino}-3-oxopropionsäure

20 **Beispiel 201**

3-{{3-Brom-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenyl}amino}-3-oxopropionsäure

Beispiel 202

25 3-({3-Brom-5-chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl} amino)-3-oxopropionsäure

Beispiel 203

30 3-({3-Brom-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenyl} amino)-3-oxopropionsäure

Beispiel 204

3-({3-Chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenyl} amino)-3-oxopropionsäure

5

Beispiel 205

3-{[4-[(3-Isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3-methyl-5-(trifluormethyl)phenyl]amino}-3-oxopropionsäure

Beispiel 206

10

3-{[4-[(3-Isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]amino}-3-oxopropionsäure

Beispiel 207

15

3-({3,5-Dibrom-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl} amino)-3-oxopropionsäure

Beispiel 208

20

3-({3,5-Dichlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl} amino)-3-oxopropionsäure

Beispiel 209

3-({4-[(3-Isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dimethylphenyl} amino)-3-oxopropionsäure

Beispiel 210

25

3-{[3-Chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenyl]amino}-2-oxopropionsäure

Beispiel 211

30

3-{[3-Brom-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenyl]amino}-2-oxopropionsäure

Beispiel 212

3-({3-Brom-5-chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl} amino)-2-oxopropionsäure

5 **Beispiel 213**

3-({3-Brom-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenyl} amino)-2-oxopropionsäure

Beispiel 214

10 3-({3-Chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenyl} amino)-2-oxopropionsäure

Beispiel 215

15 3-{{4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3-methyl-5-(trifluormethyl)phenyl} amino}-2-oxopropionsäure

Beispiel 216

20 3-{{4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl} amino}-2-oxopropionsäure

Beispiel 217

3-({3,5-Dibrom-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl} amino)-2-oxopropionsäure

25 **Beispiel 218**

3-({3,5-Dichlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl} amino)-2-oxopropionsäure

Beispiel 219

30 3-({4-[(3-Isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dimethylphenyl} amino)-2-oxopropionsäure

Beispiel 220

3-[3-Chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenyl]propionsäure

5

Beispiel 221

3-[3-Brom-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenyl]propionsäure

10

Beispiel 222

3-{3-Brom-5-chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}propionsäure

Beispiel 223

3-{3-Brom-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenyl}propionsäure

15

Beispiel 224

3-{3-Chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenyl}propionsäure

Beispiel 225

3-[4-[(3-Isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3-methyl-5-(trifluormethyl)phenyl]-propionsäure

20

Beispiel 226

3-[4-[(3-Isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]propionsäure

25

Beispiel 227

3-{3,5-Dibrom-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}propionsäure

Beispiel 228

3-{3,5-Dichlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}propionsäure

30

Beispiel 229

3-{4-[(3-Isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dimethylphenyl}propionsäure

Beispiel 230

5 [3-Chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

Beispiel 231

[3-Chlor-4-[(3-cyclopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

10 **Beispiel 232**

[3-Chlor-4-[(3-cyclobutyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

Beispiel 233

[3-Chlor-4-[(3-cyclopentyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

15

Beispiel 234

[3-Chlor-4-[(3-cyclohexyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

Beispiel 235

20 [3-Chlor-4-[(3-propyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

Beispiel 236

[4-[(3-Butyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3-chlor-5-(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

25 **Beispiel 237**

[3-Chlor-4-[(3-pentyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

Beispiel 238

[3-Chlor-4-[(3-hexyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

30

Beispiel 239

[3-Chlor-4-[(3-isobutyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

Beispiel 240

5 [4-[(3-sec-Butyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3-chlor-5-(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

Beispiel 241

[3-Chlor-4-{[3-(cyclohexylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-5-(trifluormethyl)phenyl]-
essigsäure

10

Beispiel 242

[3-Chlor-4-{[3-(cyclopentylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-5-(trifluormethyl)phenyl]-
essigsäure

15

Beispiel 243

[3-Chlor-4-{[3-(cyclobutylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-5-(trifluormethyl)phenyl]-
essigsäure

Beispiel 244

20

[3-Chlor-4-{[3-(cyclopropylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-5-(trifluormethyl)phenyl]-
essigsäure

Beispiel 245

[4-[(3-Benzyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3-chlor-5-(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

25

Beispiel 246

[3-Chlor-4-{[3-(4-chlorbenzyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-5-(trifluormethyl)phenyl]-
essigsäure

Beispiel 247

[3-Chlor-4-{{3-(4-fluorbenzyl)-1H-indol-5-yl}oxy}-5-(trifluormethyl)phenyl]-essigsäure

5 **Beispiel 248**

[3-Chlor-4-({3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-5-(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

Beispiel 249

10 [3-Chlor-4-({3-[(4-chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-5-(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

Beispiel 250

15 [3-Chlor-4-{{3-(phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl}oxy}-5-(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

Beispiel 251

[3-Brom-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

20 **Beispiel 252**

[3-Brom-4-[(3-cyclopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

Beispiel 253

25 [3-Brom-4-[(3-cyclobutyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

Beispiel 254

[3-Brom-4-[(3-cyclopentyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

Beispiel 255

30 [3-Brom-4-[(3-cyclohexyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

Beispiel 256

[3-Brom-4-[(3-propyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

Beispiel 257

5 [3-Brom-4-[(3-butyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

Beispiel 258

[3-Brom-4-[(3-pentyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

10 **Beispiel 259**

[3-Brom-4-[(3-hexyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

Beispiel 260

15 [3-Brom-4-[(3-isobutyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

Beispiel 261

[3-Brom-4-[(3-sec-butyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

Beispiel 262

20 [3-Brom-4- {[3-(cyclohexylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-5-(trifluormethyl)phenyl]-
essigsäure

Beispiel 263

25 [3-Brom-4- {[3-(cyclopentylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-5-(trifluormethyl)phenyl]-
essigsäure

Beispiel 264

30 [3-Brom-4- {[3-(cyclobutylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-5-(trifluormethyl)phenyl]-
essigsäure

Beispiel 265

[3-Brom-4-{{3-(cyclopropylmethyl)-1H-indol-5-yl}oxy}-5-(trifluormethyl)phenyl]-essigsäure

5 **Beispiel 266**

[4-{{3-benzyl-1H-indol-5-yl}oxy}-3-brom-5-(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

Beispiel 267

10 [3-Brom-4-{{3-(4-chlorbenzyl)-1H-indol-5-yl}oxy}-5-(trifluormethyl)phenyl]-essigsäure

Beispiel 268

15 [3-Brom-4-{{3-(4-fluorbenzyl)-1H-indol-5-yl}oxy}-5-(trifluormethyl)phenyl]-essigsäure

Beispiel 269

[3-Brom-4-({3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-5-(trifluormethyl)-phenyl]essigsäure

20 **Beispiel 270**

[3-Brom-4-({3-[(4-chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-5-(trifluormethyl)-phenyl]essigsäure

Beispiel 271

25 [3-Brom-4-{{3-(phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl}oxy}-5-(trifluormethyl)phenyl]-essigsäure

Beispiel 272

30 {3-Brom-5-chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}essigsäure

Beispiel 273

{3-Brom-5-chlor-4-[(3-cyclopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}essigsäure

Beispiel 274

5 {3-Brom-5-chlor-4-[(3-cyclobutyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}essigsäure

Beispiel 275

{3-Brom-5-chlor-4-[(3-cyclopentyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}essigsäure

Beispiel 276

10 {3-Brom-5-chlor-4-[(3-cyclohexyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}essigsäure

Beispiel 277

{3-Brom-5-chlor-4-[(3-propyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}essigsäure

15 **Beispiel 278**

{3-Brom-4-[(3-butyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-chlorphenyl}essigsäure

Beispiel 279

{3-Brom-5-chlor-4-[(3-pentyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}essigsäure

20

Beispiel 280

{3-Brom-5-chlor-4-[(3-hexyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}essigsäure

Beispiel 281

25 {3-Brom-5-chlor-4-[(3-isobutyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}essigsäure

Beispiel 282

{3-Brom-4-[(3-sec-butyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-chlorphenyl}essigsäure

30 **Beispiel 283**

(3-Brom-5-chlor-4- {[(3-(cyclohexylmethyl)-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}essigsäure

Beispiel 284

(3-Brom-5-chlor-4- {[3-(cyclopentylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}phenyl)essigsäure

5

Beispiel 285

(3-Brom-5-chlor-4- {[3-(cyclobutylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}phenyl)essigsäure

Beispiel 286

(3-Brom-5-chlor-4- {[3-(cyclopropylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}phenyl)essigsäure

10

Beispiel 287

{4-[(3-Benzyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3-brom-5-chlorphenyl}essigsäure

Beispiel 288

15

(3-Brom-5-chlor-4- {[3-(4-fluorbenzyl)-1H-indol-5-yl]oxy}phenyl)essigsäure

Beispiel 289

(3-Brom-5-chlor-4- {[3-(4-chlorbenzyl)-1H-indol-5-yl]oxy}phenyl)essigsäure

20

Beispiel 290

[3-Brom-5-chlor-4-({3-[(4-chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenyl]-essigsäure

Beispiel 291

25

[3-Brom-5-chlor-4-({3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenyl]-essigsäure

Beispiel 292

(3-Brom-5-chlor-4- {[3-(phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]oxy}phenyl)essigsäure

30

Beispiel 293

{3-Brom-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenyl}essigsäure

Beispiel 294

5 {3-Brom-4-[(3-cyclopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenyl}essigsäure

Beispiel 295

{3-Brom-4-[(3-cyclobutyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenyl}essigsäure

10

Beispiel 296

{3-Brom-4-[(3-cyclopentyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenyl}essigsäure

Beispiel 297

{3-Brom-4-[(3-cyclohexyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenyl}essigsäure

15

Beispiel 298

{3-Brom-5-methyl-4-[(3-propyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}essigsäure

Beispiel 299

20

{3-Brom-4-[(3-butyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenyl}essigsäure

Beispiel 300

{3-Brom-5-methyl-4-[(3-pentyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}essigsäure

25

Beispiel 301

{3-Brom-4-[(3-hexyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenyl}essigsäure

Beispiel 302

{3-Brom-4-[(3-isobutyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenyl}essigsäure

30

Beispiel 303

{3-Brom-4-[(3-sec-butyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenyl}essigsäure

Beispiel 304

5 (3-Brom-4-[[3-(cyclohexylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy]-5-methylphenyl)essigsäure

Beispiel 305

(3-Brom-4-[[3-(cyclopentylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy]-5-methylphenyl)essigsäure

10

Beispiel 306

(3-Brom-4-[[3-(cyclobutylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy]-5-methylphenyl)essigsäure

Beispiel 307

(3-Brom-4-[[3-(cyclopropylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy]-5-methylphenyl)essigsäure

15

Beispiel 308

{4-[(3-benzyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3-brom-5-methylphenyl}essigsäure

20

Beispiel 309

(3-Brom-4-[[3-(4-fluorbenzyl)-1H-indol-5-yl]oxy]-5-methylphenyl)essigsäure

Beispiel 310

(3-Brom-4-[[3-(4-chlorbenzyl)-1H-indol-5-yl]oxy]-5-methylphenyl)essigsäure

25

Beispiel 311

[3-Brom-4-({3-[(4-chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-5-methylphenyl]-essigsäure

Beispiel 312

{3-Brom-4-({3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-5-methylphenyl}essigsäure

5 **Beispiel 313**

{3-Brom-5-methyl-4-{{3-(phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl}oxy}phenyl}essigsäure

Beispiel 314

{3-Chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenyl}essigsäure

10

Beispiel 315

{3-Chlor-4-[(3-cyclopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenyl}essigsäure

Beispiel 316

15 {3-Chlor-4-[(3-cyclobutyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenyl}essigsäure

Beispiel 317

{3-Chlor-4-[(3-cyclopentyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenyl}essigsäure

Beispiel 318

20 {3-Chlor-4-[(3-cyclohexyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenyl}essigsäure

Beispiel 319

{3-Chlor-5-methyl-4-[(3-propyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}essigsäure

25 **Beispiel 320**

{4-[(3-Butyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3-chlor-5-methylphenyl}essigsäure

Beispiel 321

{3-Chlor-5-methyl-4-[(3-pentyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}essigsäure

30

Beispiel 322

{3-Chlor-4-[(3-hexyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenyl}essigsäure

Beispiel 323

5 {3-Chlor-4-[(3-isobutyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenyl}essigsäure

Beispiel 324

{4-[(3-sec-Butyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3-chlor-5-methylphenyl}essigsäure

10

Beispiel 325

(3-Chlor-4- {[3-(cyclohexylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy} -5-methylphenyl)essigsäure

Beispiel 326

15

(3-Chlor-4- {[3-(cyclopentylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy} -5-methylphenyl)essigsäure

Beispiel 327

(3-Chlor-4- {[3-(cyclobutylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy} -5-methylphenyl)essigsäure

Beispiel 328

20

(3-Chlor-4- {[3-(cyclopropylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy} -5-methylphenyl)essigsäure

Beispiel 329

{4-[(3-Benzyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3-chlor-5-methylphenyl}essigsäure

25

Beispiel 330

(3-Chlor-4- {[3-(4-fluorbenzyl)-1H-indol-5-yl]oxy} -5-methylphenyl)essigsäure

Beispiel 331

30

(3-Chlor-4- {[3-(4-chlorbenzyl)-1H-indol-5-yl]oxy} -5-methylphenyl)essigsäure

Beispiel 332

[3-Chlor-4-({3-[(4-chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-5-methylphenyl]-essigsäure

5 **Beispiel 333**

[3-Chlor-4-({3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-5-methylphenyl]-essigsäure

Beispiel 334

10 (3-Chlor-5-methyl-4-{{3-(phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl}oxy}phenyl)essigsäure

Beispiel 335

[4-[(3-Isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3-methyl-5-(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

15 **Beispiel 336**

[4-[(3-Cyclopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3-methyl-5-(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

Beispiel 337

[4-[(3-Cyclobutyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3-methyl-5-(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

20

Beispiel 338

[4-[(3-Cyclopentyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3-methyl-5-(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

Beispiel 339

25 [4-[(3-Cyclohexyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3-methyl-5-(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

Beispiel 340

[3-Methyl-4-[(3-propyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

Beispiel 341

[4-[(3-Butyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3-methyl-5-(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

Beispiel 342

5 [3-Methyl-4-[(3-pentyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

Beispiel 343

[4-[(3-Hexyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3-methyl-5-(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

10

Beispiel 344

[4-[(3-Isobutyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3-methyl-5-(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

Beispiel 345

[4-[(3-sec-Butyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3-methyl-5-(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

15

Beispiel 346

[4- {[3-(Cyclohexylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy} -3-methyl-5-(trifluormethyl)phenyl]-
essigsäure

20

Beispiel 347

[4- {[3-(Cyclopentylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy} -3-methyl-5-(trifluormethyl)phenyl]-
essigsäure

Beispiel 348

25

[4- {[3-(Cyclobutylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy} -3-methyl-5-(trifluormethyl)phenyl]-
essigsäure

Beispiel 349

30

[4- {[3-(Cyclopropylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy} -3-methyl-5-(trifluormethyl)phenyl]-
essigsäure

Beispiel 350

[4-[(3-Benzyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3-methyl-5-(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

Beispiel 351

5 [4-{[3-(4-Fluorbenzyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-3-methyl-5-(trifluormethyl)phenyl]-
essigsäure

Beispiel 352

10 [4-{[3-(4-Chlorbenzyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-3-methyl-5-(trifluormethyl)phenyl]-
essigsäure

Beispiel 353

15 [4-({3-[(4-Chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3-methyl-5-(trifluormethyl)-
phenyl]essigsäure

Beispiel 354

[4-({3-[(4-Fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3-methyl-5-(trifluormethyl)-
phenyl]essigsäure

Beispiel 355

20 [3-Methyl-4-{[3-(phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-5-(trifluormethyl)-phenyl]-
essigsäure

Beispiel 356

25 [4-[(3-Isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

Beispiel 357

[4-[(3-Cyclopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

Beispiel 358

30 [4-[(3-Cyclobutyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

Beispiel 359

[4-[(3-Cyclopentyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

5

Beispiel 360

[4-[(3-Cyclohexyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

Beispiel 361

[4-[(3-Propyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

10

Beispiel 362

[4-[(3-Butyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

Beispiel 363

15

[4-[(3-Pentyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

Beispiel 364

[4-[(3-Hexyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

20

Beispiel 365

[4-[(3-Isobutyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

Beispiel 366

[4-[(3-sec-Butyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

25

Beispiel 367

[4-{{3-(Cyclohexylmethyl)-1H-indol-5-yl}oxy}-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]-
essigsäure

Beispiel 368

[4-{{[3-(Cyclopentylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]-essigsäure

5 **Beispiel 369**

[4-{{[3-(Cyclobutylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]-essigsäure

Beispiel 370

10 [4-{{[3-(Cyclopropylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]-essigsäure

Beispiel 371

15 [4-[(3-Benzyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

Beispiel 372

[4-{{[3-(4-Fluorbenzyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

Beispiel 373

20 [4-{{[3-(4-Chlorbenzyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

Beispiel 374

[4-({[3-[(4-Chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl]oxy}-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]-essigsäure

25

Beispiel 375

[4-({[3-[(4-Fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl]oxy}-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]-essigsäure

30

Beispiel 376

[4-{{[3-(Phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

Beispiel 377

{3,5-Dibrom-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}essigsäure

5 **Beispiel 378**

{3,5-Dibrom-4-[(3-cyclopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}essigsäure

Beispiel 379

{3,5-Dibrom-4-[(3-cyclobutyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}essigsäure

10

Beispiel 380

{3,5-Dibrom-4-[(3-cyclopentyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}essigsäure

Beispiel 38115

{3,5-Dibrom-4-[(3-cyclohexyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}essigsäure

Beispiel 382

{3,5-Dibrom-4-[(3-propyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}essigsäure

20 **Beispiel 383**

{3,5-Dibrom-4-[(3-butyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}essigsäure

Beispiel 384

{3,5-Dibrom-4-[(3-pentyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}essigsäure

25

Beispiel 385

{3,5-Dibrom-4-[(3-hexyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}essigsäure

Beispiel 38630

{3,5-Dibrom-4-[(3-isobutyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}essigsäure

Beispiel 387

{3,5-Dibrom-4-[(3-sec-butyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}essigsäure

Beispiel 388

5 (3,5-Dibrom-4-[[3-(cyclohexylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy]phenyl)essigsäure

Beispiel 389

(3,5-Dibrom-4-[[3-(cyclopentylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy]phenyl)essigsäure

10 **Beispiel 390**

(3,5-Dibrom-4-[[3-(cyclobutylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy]phenyl)essigsäure

Beispiel 391

(3,5-Dibrom-4-[[3-(cyclopropylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy]phenyl)essigsäure

15

Beispiel 392

{4-[(3-Benzyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dibromphenyl}essigsäure

Beispiel 393

20 (3,5-Dibrom-4-[[3-(4-fluorbenzyl)-1H-indol-5-yl]oxy]phenyl)essigsäure

Beispiel 394

(3,5-Dibrom-4-[[3-(4-chlorbenzyl)-1H-indol-5-yl]oxy]phenyl)essigsäure

25 **Beispiel 395**

[3,5-Dibrom-4-({3-[(4-chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl} oxy)phenyl]essigsäure

Beispiel 396

[3,5-Dibrom-4-({3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl} oxy)phenyl]essigsäure

30

Beispiel 397

{3,5-Dibrom-4-[[3-(phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]oxy]phenyl}essigsäure

Beispiel 398

5 {3,5-Dichlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}essigsäure

Beispiel 399

{3,5-Dichlor-4-[(3-cyclopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}essigsäure

10 **Beispiel 400**

{3,5-Dichlor-4-[(3-cyclobutyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}essigsäure

Beispiel 401

{3,5-Dichlor-4-[(3-cyclopentyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}essigsäure

15

Beispiel 402

{3,5-Dichlor-4-[(3-cyclohexyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}essigsäure

20 **Beispiel 403**

{3,5-Dichlor-4-[(3-propyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}essigsäure

Beispiel 404

{4-[(3-Butyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dichlorphenyl}essigsäure

25

Beispiel 405

{3,5-Dichlor-4-[(3-pentyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}essigsäure

Beispiel 406

30 {3,5-Dichlor-4-[(3-hexyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}essigsäure

Beispiel 407

{3,5-Dichlor-4-[(3-isobutyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}essigsäure

Beispiel 408

5 {4-[(3-sec-Butyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dichlorphenyl}essigsäure

Beispiel 409

(3,5-Dichlor-4-{[3-(cyclohexylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}phenyl)essigsäure

10 **Beispiel 410**

(3,5-Dichlor-4-{[3-(cyclopentylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}phenyl)essigsäure

Beispiel 411

(3,5-Dichlor-4-{[3-(cyclobutylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}phenyl)essigsäure

15

Beispiel 412

(3,5-Dichlor-4-{[3-(cyclopropylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}phenyl)essigsäure

Beispiel 413

20 {4-[(3-Benzyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dichlorphenyl}essigsäure

Beispiel 414

(3,5-Dichlor-4-{[3-(4-fluorbenzyl)-1H-indol-5-yl]oxy}phenyl)essigsäure

25 **Beispiel 415**

(3,5-Dichlor-4-{[3-(4-chlorbenzyl)-1H-indol-5-yl]oxy}phenyl)essigsäure

Beispiel 416

[3,5-Dichlor-4-({3-[(4-chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenyl]essigsäure

30

Beispiel 417

[3,5-Dichlor-4-({3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenyl]essigsäure

Beispiel 418

5 (3,5-Dichlor-4- {3-(phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl}oxy}phenyl)essigsäure

Beispiel 419

{4-[(3-Isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dimethylphenyl}essigsäure

10 **Beispiel 420**

{4-[(3-Cyclopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dimethylphenyl}essigsäure

Beispiel 421

{4-[(3-Cyclobutyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dimethylphenyl}essigsäure

15

Beispiel 422

{4-[(3-Cyclopentyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dimethylphenyl}essigsäure

Beispiel 423

20 {4-[(3-Cyclohexyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dimethylphenyl}essigsäure

Beispiel 424

{3,5-Dimethyl-4-[(3-propyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}essigsäure

25 **Beispiel 425**

{4-[(3-Butyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dimethylphenyl}essigsäure

Beispiel 426

{3,5-Dimethyl-4-[(3-pentyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}essigsäure

30

Beispiel 427

{4-[(3-Hexyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dimethylphenyl}essigsäure

Beispiel 428

5 {4-[(3-Isobutyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dimethylphenyl}essigsäure

Beispiel 429

{4-[(3-sec-Butyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dimethylphenyl}essigsäure

10 **Beispiel 430**

(4-[[3-(Cyclohexylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy]-3,5-dimethylphenyl)essigsäure

Beispiel 431

(4-[[3-(Cyclopentylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy]-3,5-dimethylphenyl)essigsäure

15

Beispiel 432

(4-[[3-(Cyclobutylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy]-3,5-dimethylphenyl)essigsäure

Beispiel 433

20 (4-[[3-(Cyclopropylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy]-3,5-dimethylphenyl)essigsäure

Beispiel 434

{4-[(3-Benzyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dimethylphenyl}essigsäure

25 **Beispiel 435**

(4-[[3-(4-Fluorbenzyl)-1H-indol-5-yl]oxy]-3,5-dimethylphenyl)essigsäure

Beispiel 436

(4-[[3-(4-Chlorbenzyl)-1H-indol-5-yl]oxy]-3,5-dimethylphenyl)essigsäure

30

Beispiel 437

[4-({3-[(4-Chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-dimethylphenyl]essigsäure

Beispiel 438

5 [4-({3-[(4-Fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-dimethylphenyl]essigsäure

Beispiel 439

(3,5-Dimethyl-4- {[3-(phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]oxy}phenyl)essigsäure

10 **Beispiel 440**

(3,5-Dimethyl-4- {[3-(phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]oxy}phenoxy)essigsäure

Beispiel 441

(3,5-Dichlor-4- {[3-(phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]oxy}phenoxy)essigsäure

15

Beispiel 442

(3,5-Dibrom-4- {[3-(phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]oxy}phenoxy)essigsäure

Beispiel 443

20 [4- {[3-(Phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-3,5-is(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

Beispiel 444

(3,5-Dimethyl-4- {[3-(phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]oxy}phenyl)essigsäure

25

Beispiel 445

3,5-Dichlor-4- {[3-(phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]oxy}phenyl)essigsäure

Beispiel 446

30 (3,5-Dibrom-4- {[3-(phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]oxy}phenyl)essigsäure

Beispiel 447

[4- {[3-(Phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

Beispiel 448

5 3,5-Dimethyl-O-[3-(phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]-D-tyrosin

Beispiel 449

3,5-Dichlor-O-[3-(phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]-D-tyrosin

10 **Beispiel 450**

3,5-Dibrom-O-[3-(phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]-D-tyrosin

Beispiel 451

O-[3-(phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]-3,5-bis(trifluormethyl)-D-tyrosin

15

Beispiel 452

3,5-Dimethyl-O-[3-(phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]-L-tyrosin

Beispiel 453

20 3,5-Dichlor-O-[3-(phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]-L-tyrosin

Beispiel 454

3,5-Dibrom-O-[3-(phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]-L-tyrosin

25 **Beispiel 455**

O-[3-(phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]-3,5-bis(trifluormethyl)-L-tyrosin

Beispiel 456

(3,5-Dimethyl-4- {[3-(phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]oxy} phenyl)methansulfonsäure

30

Beispiel 457

(3,5-Dichlor-4- {[3-(phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]oxy}phenyl)methansulfonsäure

Beispiel 458

5 (3,5-Dibrom-4- {[3-(phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]oxy}phenyl)methansulfonsäure

Beispiel 459

[4- {[3-(Phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]-methan-sulfonsäure

10

Beispiel 460

[(3,5-Dimethyl-4- {[3-(phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]oxy}phenyl)sulfanyl]essig-säure

15

Beispiel 461

[(3,5-Dichlor-4- {[3-(phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]oxy}phenyl)sulfanyl]essigsäure

Beispiel 462

[(3,5-Dibrom-4- {[3-(phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]oxy}phenyl)sulfanyl]essigsäure

20

Beispiel 463

{[4- {[3-(Phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]sul-fanyl}-essigsäure

25

Beispiel 464

(2R)-Amino(3,5-dimethyl-4- {[3-(phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]oxy}phenyl)-ethansäure

Beispiel 465

30

(2R)-Amino(3,5-dichlor-4- {[3-(phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]oxy}phenyl)ethansäure

Beispiel 466

(2R)-Amino(3,5-dibrom-4-{{3-(phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl}oxy}phenyl)-ethansäure

5

Beispiel 467

(2R)-Amino[4-{{3-(phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl}oxy}-3,5-bis(trifluormethyl)-phenyl]ethansäure

10

Beispiel 468

(2S)-Amino(3,5-dimethyl-4-{{3-(phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl}oxy}phenyl)-ethansäure

Beispiel 469

15 (2S)-Amino(3,5-dichlor-4-{{3-(phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl}oxy}phenyl)ethansäure

Beispiel 470

20 (2S)-Amino(3,5-dibrom-4-{{3-(phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl}oxy}phenyl)-ethansäure

Beispiel 471

(2S)-Amino[4-{{3-(phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl}oxy}-3,5-bis(trifluormethyl)-phenyl]ethansäure

25

Beispiel 472

[4-({3-[(4-Fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-dimethylphenoxy]essigsäure

30

Beispiel 473

[3,5-Dichlor-4-({3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenoxy]essigsäure

Beispiel 474

[3,5-Dibrom-4-({3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenoxy]essigsäure

5 **Beispiel 475**

[4-({3-[(4-Fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-bis(trifluormethyl)phenoxy]-essigsäure

Beispiel 47610

[4-({3-[(4-Fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-dimethylphenyl]essigsäure

Beispiel 477

[3,5-Dichlor-4-({3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenyl]essigsäure

15 **Beispiel 478**

[3,5-Dibrom-4-({3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenyl]essigsäure

Beispiel 47920

[4-({3-[(4-Fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]-essigsäure

Beispiel 480

O- {3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl} -3,5-dimethyl-D-tyrosin

25 **Beispiel 481**

3,5-Dichlor-O- {3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl} -D-tyrosin

Beispiel 48230

3,5-Dibrom-O- {3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl} -D-tyrosin

Beispiel 483

O-{3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}-3,5-bis(trifluormethyl)-D-tyrosin

Beispiel 484

5 O-{3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}-3,5-dimethyl-L-tyrosin

Beispiel 485

3,5-Dichlor-O-{3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}-L-tyrosin

10

Beispiel 486

3,5-Dibrom-O-{3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}-L-tyrosin

Beispiel 487

O-{3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}-3,5-bis(trifluormethyl)-L-tyrosin

15

Beispiel 488

[4-({3-[(4-Fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-dimethylphenyl]methan-
sulfonsäure

20

Beispiel 489

[3,5-Dichlor-4-({3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenyl]methan-
sulfonsäure

Beispiel 490

25

[3,5-Dibrom-4-({3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenyl]methan-
sulfonsäure

Beispiel 491

[4-({3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]-
methansulfonsäure

30

Beispiel 492

{[4-({3-[(4-Fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl} oxy)-3,5-dimethylphenyl]sul-
fanyl}-essigsäure

5 **Beispiel 493**

{[3,5-Dichlor-4-({3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl} oxy)phenyl]sulfanyl}-
essigsäure

Beispiel 494

10 { [3,5-Dibrom-4-({3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl} oxy)phenyl]sulfanyl}-
essigsäure

Beispiel 495

15 {[4-({3-[(4-Fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl} oxy)-3,5-
bis(trifluormethyl)phenyl]-sulfanyl}essigsäure

Beispiel 496

(2R)-Amino[4-({3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl} oxy)-3,5-
dimethylphenyl]-ethansäure

20

Beispiel 497

(2R)-Amino[3,5-dichlor-4-({3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl} oxy)phenyl]-
ethansäure

25 **Beispiel 498**

(2R)-Amino[3,5-dibrom-4-({3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl} oxy)phenyl]-
ethansäure

Beispiel 499

30 (2R)-Amino[4-({3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl} oxy)-3,5-bis(trifluor-
methyl)phenyl]ethansäure

Beispiel 500

(2S)-Amino[4-({3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-dimethylphenyl]-ethansäure

5

Beispiel 501

(2S)-Amino[3,5-dichlor-4-({3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenyl]-ethansäure

10

Beispiel 502

(2S)-Amino[3,5-dibrom-4-({3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenyl]-ethansäure

Beispiel 503

15 (2S)-Amino[4-({3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]ethansäure

Beispiel 504

20 [4-({3-[(4-Chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-dimethylphenoxy]essigsäure

Beispiel 505

[3,5-Dichlor-4-({3-[(4-chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenoxy]essigsäure

Beispiel 506

[3,5-Dibrom-4-({3-[(4-chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenoxy]essigsäure

Beispiel 507

30 [4-({3-[(4-Chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-bis(trifluormethyl)phenoxy]-essigsäure

Beispiel 508

[4-({3-[(4-Chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-dimethylphenyl]essigsäure

Beispiel 509

5 [3,5-Dichlor-4-({3-[(4-chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenyl]essigsäure

Beispiel 510

[3,5-Dibrom-4-({3-[(4-chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenyl]essigsäure

10 **Beispiel 511**

[4-({3-[(4-Chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]-essigsäure

Beispiel 512

15 O-{3-[(4-chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}-3,5-dimethyl-D-tyrosin

Beispiel 513

3,5-Dichlor-O-{3-[(4-chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}-D-tyrosin

20 **Beispiel 514**

3,5-Dibrom-O-{3-[(4-chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}-D-tyrosin

Beispiel 515

25 O-{3-[(4-chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}-3,5-bis(trifluormethyl)-D-tyrosin

Beispiel 516

O-{3-[(4-chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}-3,5-dimethyl-L-tyrosin

Beispiel 517

30 3,5-Dichlor-O-{3-[(4-chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}-L-tyrosin

Beispiel 518

3,5-Dibrom-O-{3-[(4-chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}-L-tyrosin

Beispiel 519

5 O-{3-[(4-chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}-3,5-bis(trifluormethyl)-L-tyrosin

Beispiel 520

[4-({3-[(4-Chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-dimethylphenyl]methan-
sulfonsäure

10

Beispiel 521

[3,5-Dichlor-4-({3-[(4-chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenyl]methan-
sulfonsäure

15

Beispiel 522

[3,5-Dibrom-4-({3-[(4-chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenyl]methan-
sulfonsäure

Beispiel 523

20

[4-({3-[(4-Chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]-
methansulfonsäure

Beispiel 524

25

{[4-({3-[(4-Chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-dimethylphenyl]sul-
fanyl}-essigsäure

Beispiel 525

{[3,5-Dichlor-4-({3-[(4-chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenyl]sulfanyl}-
essigsäure

30

Beispiel 526

{[3,5-Dibrom-4-({3-[(4-chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenyl]sulfonyl}-
essigsäure

5 **Beispiel 527**

{[4-({3-[(4-Chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]-sulfonyl}essigsäure

Beispiel 528

10 (2R)-Amino[4-({3-[(4-chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-dimethylphenyl]ethansäure

Beispiel 529

15 (2R)-Amino[3,5-dichlor-4-({3-[(4-chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-phenyl]ethansäure

Beispiel 530

20 (2R)-Amino[3,5-dibrom-4-({3-[(4-chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-phenyl]ethansäure

Beispiel 531

(2R)-Amino[4-({3-[(4-chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]ethansäure

25 **Beispiel 532**

(2S)-Amino[4-({3-[(4-chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-dimethylphenyl]ethansäure

Beispiel 533

(2S)-Amino[3,5-dichlor-4-({3-[(4-chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl} oxy)-phenyl]ethansäure

5 **Beispiel 534**

(2S)-Amino[3,5-dibrom-4-({3-[(4-chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl} oxy)-phenyl]ethansäure

Beispiel 535

10 (2S)-Amino[4-({3-[(4-chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl} oxy)-3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]ethansäure

Beispiel 536

15 [3,5-Dimethyl-4-({3-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl} oxy)phenoxy]-essigsäure

Beispiel 537

[3,5-Dichlor-4-({3-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl} oxy)phenoxy]essigsäure

20

Beispiel 538

[3,5-Dibrom-4-({3-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl} oxy)phenoxy]essigsäure

25 **Beispiel 539**

[4-({3-[(4-Methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl} oxy)-3,5-bis(trifluormethyl)-phenoxy]essigsäure

Beispiel 540

30 [3,5-Dimethyl-4-({3-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl} oxy)phenyl]essigsäure

Beispiel 541

[3,5-Dichlor-4-({3-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenyl]essigsäure

5

Beispiel 542

[3,5-Dibrom-4-({3-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenyl]essigsäure

Beispiel 543

10 [4-({3-[(4-Methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]-essigsäure

Beispiel 544

3,5-Dimethyl-O-({3-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}-D-tyrosin

15

Beispiel 545

3,5-Dichlor-O-({3-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}-D-tyrosin

Beispiel 546

3,5-Dibrom-O-({3-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}-D-tyrosin

20

Beispiel 547

O-({3-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}-3,5-bis(trifluormethyl)-D-tyrosin

Beispiel 548

25

3,5-Dimethyl-O-({3-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}-L-tyrosin

Beispiel 549

3,5-Dichlor-O-({3-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}-L-tyrosin

30

Beispiel 550

3,5-Dibrom-O-({3-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}-L-tyrosin

Beispiel 551

O-{3-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}-3,5-bis(trifluormethyl)-L-tyrosin

5 **Beispiel 552**

[3,5-Dimethyl-4-({3-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenyl]methan-sulfonsäure

Beispiel 553

10 [3,5-Dichlor-4-({3-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenyl]methan-sulfonsäure

Beispiel 554

15 [3,5-Dibrom-4-({3-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenyl]methan-sulfonsäure

Beispiel 555

20 [4-({3-[(4-Methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]-methansulfonsäure

Beispiel 556

{[3,5-Dimethyl-4-({3-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenyl]-sulfanyl}essigsäure

25 **Beispiel 557**

{[3,5-Dichlor-4-({3-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenyl]sulfanyl}-essigsäure

Beispiel 558

{[3,5-Dibrom-4-({3-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenyl]sulfonyl}-essigsäure

Beispiel 559

{[4-({3-[(4-Methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]sulfonyl}essigsäure

Beispiel 560

10 (2R)-Amino[3,5-dimethyl-4-({3-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenyl]ethansäure

Beispiel 561

15 (2R)-Amino[3,5-dichlor-4-({3-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenyl]ethansäure

Beispiel 562

(2R)-Amino[3,5-dibrom-4-({3-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenyl]ethansäure

20

Beispiel 563

(2R)-Amino[4-({3-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]ethansäure

Beispiel 564

25 (2S)-Amino[3,5-dimethyl-4-({3-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenyl]ethansäure

Beispiel 565

(2S)-Amino[3,5-dichlor-4-({3-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenyl]-ethansäure

5 **Beispiel 566**

(2S)-Amino[3,5-dibrom-4-({3-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-phenyl]ethansäure

Beispiel 567

10 (2S)-Amino[4-({3-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]ethansäure

Beispiel 568

15 (3,5-Dimethyl-4-{{3-(4-pyridinylsulfonyl)-1H-indol-5-yl}oxy}phenoxy)essigsäure

Beispiel 569

(3,5-Dichlor-4-{{3-(4-pyridinylsulfonyl)-1H-indol-5-yl}oxy}phenoxy)essigsäure

Beispiel 570

20 (3,5-Dibrom-4-{{3-(4-pyridinylsulfonyl)-1H-indol-5-yl}oxy}phenoxy)essigsäure

Beispiel 571

[4-{{3-(4-Pyridinylsulfonyl)-1H-indol-5-yl}oxy}-3,5-bis(trifluormethyl)phenoxy]-essigsäure

25

Beispiel 572

(3,5-Dimethyl-4-{{3-(4-pyridinylsulfonyl)-1H-indol-5-yl}oxy}phenyl)essigsäure

Beispiel 573

30 (3,5-Dichlor-4-{{3-(4-pyridinylsulfonyl)-1H-indol-5-yl}oxy}phenyl)essigsäure

Beispiel 574

(3,5-Dibrom-4-{{3-(4-pyridinylsulfonyl)-1H-indol-5-yl}oxy}phenyl)essigsäure

Beispiel 575

5 [4-{{3-(4-Pyridinylsulfonyl)-1H-indol-5-yl}oxy}-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]-
essigsäure

Beispiel 576

3,5-Dimethyl-O-[3-(4-pyridinylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]-D-tyrosin

10

Beispiel 577

3,5-Dichlor-O-[3-(4-pyridinylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]-D-tyrosin

Beispiel 578

15 3,5-Dibrom-O-[3-(4-pyridinylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]-D-tyrosin

Beispiel 579

O-[3-(4-pyridinylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]-3,5-bis(trifluormethyl)-D-tyrosin

20

Beispiel 580

3,5-Dimethyl-O-[3-(4-pyridinylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]-L-tyrosin

Beispiel 581

3,5-Dichlor-O-[3-(4-pyridinylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]-L-tyrosin

25

Beispiel 582

3,5-Dibrom-O-[3-(4-pyridinylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]-L-tyrosin

Beispiel 583

30 O-[3-(4-pyridinylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]-3,5-bis(trifluormethyl)-L-tyrosin

Beispiel 584

(3,5-Dimethyl-4- {[3-(4-pyridinylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]oxy}phenyl)methansulfonsäure

5 **Beispiel 585**

(3,5-Dichlor-4- {[3-(4-pyridinylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]oxy}phenyl)methansulfonsäure

Beispiel 586

10 (3,5-Dibrom-4- {[3-(4-pyridinylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]oxy}phenyl)methansulfonsäure

Beispiel 587

15 [4- {[3-(4-Pyridinylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]-methansulfonsäure

Beispiel 588

20 [(3,5-Dimethyl-4- {[3-(4-pyridinylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]oxy}phenyl)sulfonyl]-essigsäure

Beispiel 589

[(3,5-Dichlor-4- {[3-(4-pyridinylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]oxy}phenyl)sulfonyl]-essigsäure

25 **Beispiel 590**

[(3,5-Dibrom-4- {[3-(4-pyridinylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]oxy}phenyl)sulfonyl]-essigsäure

Beispiel 591

{[4-{[3-(4-Pyridinylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]-sulfonyl}essigsäure

5

Beispiel 592

(2R)-Amino(3,5-dimethyl-4-{[3-(4-pyridinylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]oxy}phenyl)-ethansäure

Beispiel 593

10

(2R)-Amino(3,5-dichlor-4-{[3-(4-pyridinylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]oxy}phenyl)-ethansäure

Beispiel 594

15

(2R)-Amino(3,5-dibrom-4-{[3-(4-pyridinylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]oxy}phenyl)-ethansäure

Beispiel 595

20

(2R)-Amino[4-{[3-(4-pyridinylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-3,5-bis(trifluormethyl)-phenyl]ethansäure

Beispiel 596

(2S)-Amino(3,5-dimethyl-4-{[3-(4-pyridinylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]oxy}phenyl)-ethansäure

25

Beispiel 597

(2S)-Amino(3,5-dichlor-4-{[3-(4-pyridinylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]oxy}phenyl)-ethansäure

Beispiel 598

30

(2S)-Amino(3,5-dibrom-4-{[3-(4-pyridinylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]oxy}phenyl)-ethansäure

Beispiel 599

(2S)-Amino[4-{[3-(4-pyridinylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-3,5-bis(trifluormethyl)-phenyl]ethansäure

5

Beispiel 600

[4-({3-[(4-Methoxyphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-dimethylphenoxy]-essigsäure

10

Beispiel 601

[3,5-Dichlor-4-({3-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenoxy]-essigsäure

Beispiel 602

15 [3,5-Dibrom-4-({3-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenoxy]-essigsäure

Beispiel 603

20 [4-({3-[(4-Methoxyphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-bis(trifluormethyl)-phenoxy]essigsäure

Beispiel 604

[4-({3-[(4-Methoxyphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-dimethylphenyl]-essigsäure

25

Beispiel 605

[3,5-Dichlor-4-({3-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenyl]essigsäure

Beispiel 606

[3,5-Dibrom-4-({3-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenyl]-essigsäure

5

Beispiel 607

[4-({3-[(4-Methoxyphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-bis(trifluormethyl)-phenyl]essigsäure

Beispiel 608

O-{3-[(4-Methoxyphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}-3,5-dimethyl-D-tyrosin

Beispiel 609

3,5-Dichlor-O-{3-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}-D-tyrosin

15

Beispiel 610

3,5-Dibrom-O-{3-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}-D-tyrosin

Beispiel 611

O-{3-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}-3,5-bis(trifluormethyl)-D-tyrosin

20

Beispiel 612

O-{3-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}-3,5-dimethyl-L-tyrosin

Beispiel 613

25

3,5-Dichlor-O-{3-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}-L-tyrosin

Beispiel 614

3,5-Dibrom-O-{3-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}-L-tyrosin

30

Beispiel 615

O-{3-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}-3,5-bis(trifluormethyl)-L-tyrosin

Beispiel 616

[4-({3-[(4-Methoxyphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-dimethylphenyl]methan-sulfonsäure

5

Beispiel 617

[3,5-Dichlor-4-({3-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenyl]methan-sulfonsäure

Beispiel 618

[3,5-Dibrom-4-({3-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenyl]methan-sulfonsäure

Beispiel 619

15 [4-({3-[(4-Methoxyphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-bis(trifluormethyl)-phenyl]methansulfonsäure

Beispiel 620

20 {[4-({3-[(4-Methoxyphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-dimethylphenyl]-sulfanyl}essigsäure

Beispiel 621

{[3,5-Dichlor-4-({3-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenyl]-sulfanyl}essigsäure

25

Beispiel 622

{[3,5-Dibrom-4-({3-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenyl]-sulfanyl}essigsäure

Beispiel 623

{[4-(3-[(4-Methoxyphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-bis(trifluormethyl)-phenyl)sulfanyl}essigsäure

Beispiel 624

(2R)-Amino[4-(3-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-dimethyl-phenyl]ethansäure

Beispiel 625

10 (2R)-Amino[3,5-dichlor-4-(3-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-phenyl]ethansäure

Beispiel 626

15 (2R)-Amino[3,5-dibrom-4-(3-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-phenyl]ethansäure

Beispiel 627

20 (2R)-Amino[4-(3-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-bis(trifluor-methyl)phenyl]ethansäure

Beispiel 628

(2S)-Amino[4-(3-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-dimethyl-phenyl]ethansäure

Beispiel 629

25 (2S)-Amino[3,5-dichlor-4-(3-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-phenyl]ethansäure

Beispiel 630

30 (2S)-Amino[3,5-dibrom-4-(3-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-phenyl]ethansäure

Beispiel 631

(2S)-Amino[4-({3-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]ethansäure

5

Beispiel 632

{3,5-Dimethyl-4-[(3-{[4-(trifluormethyl)phenyl]sulfonyl}-1H-indol-5-yl)oxy]-phenoxy}essigsäure

10

Beispiel 633

{3,5-Dichlor-4-[(3-{[4-(trifluormethyl)phenyl]sulfonyl}-1H-indol-5-yl)oxy]-phenoxy}essigsäure

Beispiel 634

15

{3,5-Dibrom-4-[(3-{[4-(trifluormethyl)phenyl]sulfonyl}-1H-indol-5-yl)oxy]-phenoxy}essigsäure

Beispiel 635

20

{3,5-Bis(trifluormethyl)-4-[(3-{[4-(trifluormethyl)phenyl]sulfonyl}-1H-indol-5-yl)-oxy]-phenoxy}essigsäure

Beispiel 636

25

{3,5-Dimethyl-4-[(3-{[4-(trifluormethyl)phenyl]sulfonyl}-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}-essigsäure

Beispiel 637

{3,5-Dichlor-4-[(3-{[4-(trifluormethyl)phenyl]sulfonyl}-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}-essigsäure

Beispiel 638

{3,5-Dibrom-4-[(3-{[4-(trifluormethyl)phenyl]sulfonyl}-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}-essigsäure

Beispiel 639

{3,5-Bis(trifluormethyl)-4-[(3-{[4-(trifluormethyl)phenyl]sulfonyl}-1H-indol-5-yl)-oxy]-phenyl}essigsäure

Beispiel 640

10 3,5-Dimethyl-O-(3-{[4-(trifluormethyl)phenyl]sulfonyl}-1H-indol-5-yl)-D-tyrosin

Beispiel 641

3,5-Dichlor-O-(3-{[4-(trifluormethyl)phenyl]sulfonyl}-1H-indol-5-yl)-D-tyrosin

Beispiel 642

15 3,5-Dibrom-O-(3-{[4-(trifluormethyl)phenyl]sulfonyl}-1H-indol-5-yl)-D-tyrosin

Beispiel 643

20 3,5-Bis(trifluormethyl)-O-(3-{[4-(trifluormethyl)phenyl]sulfonyl}-1H-indol-5-yl)-D-tyrosin

Beispiel 644

3,5-Dimethyl-O-(3-{[4-(trifluormethyl)phenyl]sulfonyl}-1H-indol-5-yl)-L-tyrosin

Beispiel 645

25 3,5-Dichlor-O-(3-{[4-(trifluormethyl)phenyl]sulfonyl}-1H-indol-5-yl)-L-tyrosin

Beispiel 646

30 3,5-Dibrom-O-(3-{[4-(trifluormethyl)phenyl]sulfonyl}-1H-indol-5-yl)-L-tyrosin

Beispiel 647

3,5-Bis(trifluormethyl)-O-(3-{[4-(trifluormethyl)phenyl]sulfonyl}-1H-indol-5-yl)-L-tyrosin

5 Beispiel 648

{3,5-Dimethyl-4-[(3-{[4-(trifluormethyl)phenyl]sulfonyl}-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}-methansulfonsäure

Beispiel 649

10 {3,5-Dichlor-4-[(3-{[4-(trifluormethyl)phenyl]sulfonyl}-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}-methansulfonsäure

Beispiel 650

15 {3,5-Dibrom-4-[(3-{[4-(trifluormethyl)phenyl]sulfonyl}-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}-methansulfonsäure

Beispiel 651

{3,5-Bis(trifluormethyl)-4-[(3-{[4-(trifluormethyl)phenyl]sulfonyl}-1H-indol-5-yl)-oxy]-phenyl}methansulfonsäure
20

Beispiel 652

{3,5-Dimethyl-4-[(3-{[4-(trifluormethyl)phenyl]sulfonyl}-1H-indol-5-yl)oxy]-phenyl}sulfanyl)essigsäure

25 Beispiel 653

{3,5-Dichlor-4-[(3-{[4-(trifluormethyl)phenyl]sulfonyl}-1H-indol-5-yl)oxy]-phenyl}sulfanyl)essigsäure

Beispiel 654

30 {3,5-Dibrom-4-[(3-{[4-(trifluormethyl)phenyl]sulfonyl}-1H-indol-5-yl)oxy]-phenyl}sulfanyl)essigsäure

Beispiel 655

((3,5-Bis(trifluormethyl)-4-[(3-{[4-(trifluormethyl)phenyl]sulfonyl}-1H-indol-5-yl)-oxy]-phenyl)sulfanyl)essigsäure

5

Beispiel 656

(2R)-Amino {3,5-dimethyl-4-[(3-{[4-(trifluormethyl)phenyl]sulfonyl}-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl} ethansäure

10

Beispiel 657

(2R)-Amino {3,5-dichlor-4-[(3-{[4-(trifluormethyl)phenyl]sulfonyl}-1H-indol-5-yl)-oxy]phenyl} ethansäure

Beispiel 658

15

(2R)-Amino {3,5-dibrom-4-[(3-{[4-(trifluormethyl)phenyl]sulfonyl}-1H-indol-5-yl)-oxy]phenyl} ethansäure

Beispiel 659

20

(2R)-Amino {3,5-bis(trifluormethyl)-4-[(3-{[4-(trifluormethyl)phenyl]sulfonyl}-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl} ethansäure

Beispiel 660

25

(2S)-Amino {3,5-dimethyl-4-[(3-{[4-(trifluormethyl)phenyl]sulfonyl}-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl} ethansäure

Beispiel 661

(2S)-Amino {3,5-dichlor-4-[(3-{[4-(trifluormethyl)phenyl]sulfonyl}-1H-indol-5-yl)-oxy]phenyl} ethansäure

Beispiel 662

(2S)-Amino {3,5-dibrom-4-[(3-{[4-(trifluormethyl)phenyl]sulfonyl}-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl} ethansäure

5 **Beispiel 663**

(2S)-Amino {3,5-bis(trifluormethyl)-4-[(3-{[4-(trifluormethyl)phenyl]sulfonyl}-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl} ethansäure

Beispiel 66410

Difluor(4-{[3-(4-fluorbenzyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-3,5-dimethylphenyl)essigsäure

Beispiel 665

(4-{[3-(4-Chlorbenzyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-3,5-dimethylphenyl)(difluor)essigsäure

15 **Beispiel 666**

[4-({3-[(4-Chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl} oxy)-3,5-dimethylphenyl](difluor)-essigsäure

Beispiel 66720

Difluor[4-({3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl} oxy)-3,5-dimethylphenyl]-essigsäure

Beispiel 66825

Fluor[4-({3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl} oxy)-3,5-dimethylphenyl]essigsäure

Beispiel 66930

[4-({3-[(4-Chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl} oxy)-3,5-dimethylphenyl](fluor)-essigsäure

Beispiel 670

(4- {[3-(4-Chlorbenzyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-3,5-dimethylphenyl)(fluor)essigsäure

Beispiel 671

5 Fluor(4- {[3-(4-fluorbenzyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-3,5-dimethylphenyl)essigsäure

Beispiel 672

(3-Chlor-4- {[3-(4-fluorbenzyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-5-methylphenyl)(fluor)essigsäure

10 **Beispiel 673**

(3-Chlor-4- {[3-(4-chlorbenzyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-5-methylphenyl)(fluor)essigsäure

Beispiel 674

15 [3-Chlor-4-({3-[(4-chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-5-methylphenyl]-(fluor)-essigsäure

Beispiel 675

20 3-Chlor-4-({3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-5-methylphenyl](fluor)-essigsäure

Beispiel 676

[3-Chlor-4-({3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-5-methylphenyl]-(difluor)essigsäure

25

Beispiel 677

[3-Chlor-4-({3-[(4-chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-5-methylphenyl]-(difluor)essigsäure

Beispiel 678

(3-Chlor-4-{{3-(4-chlorbenzyl)-1H-indol-5-yl}oxy}-5-methylphenyl)(difluor)-essigsäure

5 **Beispiel 679**

(3-Chlor-4-{{3-(4-fluorbenzyl)-1H-indol-5-yl}oxy}-5-methylphenyl)(difluor)-essigsäure

Beispiel 680

10 (3,5-Dichlor-4-{{3-(4-fluorbenzyl)-1H-indol-5-yl}oxy}phenyl)(difluor)essigsäure

Beispiel 681

(3,5-Dichlor-4-{{3-(4-chlorbenzyl)-1H-indol-5-yl}oxy}phenyl)(difluor)essigsäure

15 **Beispiel 682**

[3,5-Dichlor-4-({3-[(4-chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenyl](difluor)-essigsäure

Beispiel 683

20 [3,5-Dichlor-4-({3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenyl](difluor)-essigsäure

Beispiel 684

25 [3,5-Dichlor-4-({3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenyl](fluor)-essigsäure

Beispiel 685

30 [3,5-Dichlor-4-({3-[(4-chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenyl](fluor)-essigsäure

Beispiel 686

(3,5-Dichlor-4-{{3-(4-chlorbenzyl)-1H-indol-5-yl}oxy}phenyl)(fluor)essigsäure

Beispiel 687

5 (3,5-Dichlor-4-{{3-(4-fluorbenzyl)-1H-indol-5-yl}oxy}phenyl)(fluor)essigsäure

Beispiel 688

(3,5-Dibrom-4-{{3-(4-fluorbenzyl)-1H-indol-5-yl}oxy}phenyl)(fluor)essigsäure

10 **Beispiel 689**

(3,5-Dibrom-4-{{3-(4-chlorbenzyl)-1H-indol-5-yl}oxy}phenyl)(fluor)essigsäure

Beispiel 690

15 [3,5-Dibrom-4-({3-[(4-chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenyl](fluor)-
essigsäure

Beispiel 691

[3,5-Dibrom-4-({3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenyl](fluor)-
essigsäure

20

Beispiel 692

[3,5-Dibrom-4-({3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenyl](difluor)-
essigsäure

25 **Beispiel 693**

[3,5-Dibrom-4-({3-[(4-chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenyl](difluor)-
essigsäure

Beispiel 694

30 (3,5-Dibrom-4-{{3-(4-chlorbenzyl)-1H-indol-5-yl}oxy}phenyl)(difluor)essigsäure

Beispiel 695

(3,5-Dibrom-4-{{3-(4-fluorbenzyl)-1H-indol-5-yl}oxy}phenyl)(difluor)essigsäure

Beispiel 696

5 Difluor[4-{{3-(4-fluorbenzyl)-1H-indol-5-yl}oxy}-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]-essigsäure

Beispiel 697

10 [4-{{3-(4-Chlorbenzyl)-1H-indol-5-yl}oxy}-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl](difluor)-essigsäure

Beispiel 698

15 [4-({3-[(4-Chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]-(difluor)essigsäure

Beispiel 699

Di fluor[4-({3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-bis(trifluormethyl)-phenyl]essigsäure

Beispiel 700

20 Fluor[4-({3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-bis(trifluormethyl)-phenyl]essigsäure

Beispiel 701

25 [4-({3-[(4-Chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]-(fluor)essigsäure

Beispiel 702

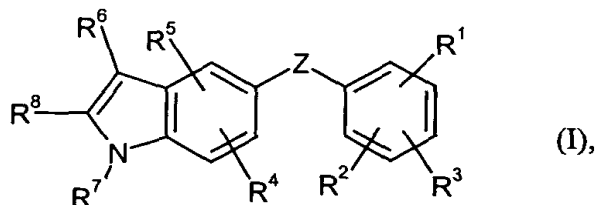
30 [4-{{3-(4-Chlorbenzyl)-1H-indol-5-yl}oxy}-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]-(fluor)essigsäure

Beispiel 703

Fluor[4-{{[3-(4-fluorbenzyl)-1H-indol-5-yl]oxy}}-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]-
essigsäure

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I)

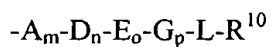


in welcher

Z für O, S, SO, SO₂, CH₂, CHF, CF₂ oder für NR⁹ steht, worin R⁹ Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet,

R¹ und R² gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Halogen, Cyano, (C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, CHF₂, CH₂F, Vinyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl stehen, wobei mindestens einer der beiden Substituenten ungleich Wasserstoff ist und in ortho-Stellung zur Brückenbindung steht,

R³ für eine Gruppe der Formel



steht, worin

A für O, S, NR¹¹ oder für die Gruppe -(CR¹²=CR¹³)- steht, worin R¹¹ Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet, und R¹² und R¹³ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Cyano, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy bedeuten,

D für eine geradkettige (C₁-C₃)-Alkylengruppe steht, die ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden, durch (C₁-C₄)-Alkyl, Hydroxy,

(C₁-C₄)-Alkoxy, Halogen, Amino, Mono-(C₁-C₄)-Alkylamino, Mono-(C₁-C₄)-Acylamino oder (C₁-C₄)-Alkoxycarbonylamino substituiert sein kann,

5 E und L unabhängig voneinander für eine C(O)- oder SO₂-Gruppe stehen,

10 G für NR¹⁴, worin R¹⁴ Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet, oder für eine geradkettige (C₁-C₃)-Alkylengruppe steht, die ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden, durch (C₁-C₄)-Alkyl, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, Halogen, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₄)-Alkylamino oder Mono-(C₁-C₄)-Acylamino substituiert sein kann,

m, n, o und p unabhängig voneinander jeweils für die Zahl 0 oder 1 stehen, mit der Maßgabe, dass

15

für den Fall, dass L für eine C=O-Gruppe steht, die Summe (m+n+o+p) ungleich der Zahl 0 ist,

und

20

für den Fall, dass m und o jeweils für die Zahl 1, A für den Rest NR¹¹ und E und L jeweils für eine C=O-Gruppe stehen, die Summe (n+p) ungleich der Zahl 0 ist,

25

und

30

R¹⁰ für OR¹⁵, NR¹⁶R¹⁷, (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, (C₆-C₁₀)-Arylmethyl oder für einen gesättigten, partiell ungesättigten oder aromatischen 5- bis 10-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu vier gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, wobei die vorgenannten

Reste gegebenenfalls durch ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Hydroxy, Oxo, Cyano, Nitro, Amino, $\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$, Trifluormethyl, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, gegebenenfalls durch R^{20} substituiertes $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkoxy}$, $(\text{C}_3\text{-C}_8)\text{-Cycloalkyl}$, $(\text{C}_6\text{-C}_{10})\text{-Aryl}$, welches seinerseits gegebenenfalls durch Halogen, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkyl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkoxy}$, Trifluormethyl, Nitro oder Cyano substituiert ist, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{21}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{22}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{23}\text{R}^{24}$, $-\text{SO}_2-\text{NR}^{25}\text{R}^{26}$, $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{27}$ und $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{28}$ substituiert sind, wobei

R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} und R^{28} gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Phenyl, Benzyl, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$ oder $(\text{C}_3\text{-C}_8)\text{-Cycloalkyl}$ stehen, die ihrerseits gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Hydroxy, Amino, Carboxyl, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkoxy}$, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkoxycarbonyl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkoxy-carbonylamino}$, $(\text{C}_1\text{-C}_5)\text{-Alkanoyloxy}$, einen Heterocyclus oder gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiertes Phenyl substituiert sind,

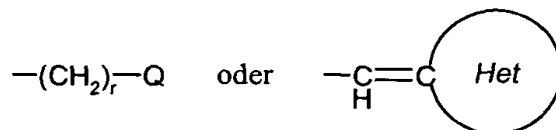
oder die Gruppe

$-\text{L}-\text{R}^{10}$ für eine Gruppe der Formel $\text{—P} \begin{array}{l} \text{O} \\ \parallel \\ \text{OR}^{29} \\ \text{OR}^{29} \end{array}$ steht, worin

R^{29} Wasserstoff oder $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkyl}$ bedeutet,

oder

R^3 für eine Gruppe der Formel



steht, worin

5

Q für einen 5- bis 6-gliedrigen gesättigten, partiell ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit bis zu vier gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, der seinerseits gegebenenfalls ein- bis dreifach, gleich oder verschieden, durch Oxo (=O), Thioxo (=S), Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkyl oder Phenyl substituiert ist,

10

r für die Zahl 0, 1 oder 2 steht,

15

und

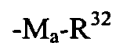
der Ring *Het* einen 5- bis 6-gliedrigen gesättigten oder partiell ungesättigten Heterocyclus mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S bedeutet, der gegebenenfalls ein- bis dreifach, gleich oder verschieden, durch Oxo (=O), Thioxo (=S), Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkyl oder Phenyl substituiert ist,

20

R^4 und R^5 gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Cyano, Nitro, (C₁-C₄)-Alkyl oder den Rest der Formel $NR^{30}R^{31}$ stehen, wobei R^{30} und R^{31} die für R^{15} angegebene Bedeutung haben und unabhängig voneinander mit diesem Substituenten gleich oder verschieden sein können,

25

R^6 für Wasserstoff, Halogen oder für eine Gruppe der Formel



steht, worin

5

M für eine Carbonylgruppe, eine Sulfonylgruppe oder eine Methylengruppe steht,

a für die Zahl 0 oder 1 steht,

10

und

R^{32} die oben angegebene Bedeutung von R^{10} hat und mit diesem Substituenten gleich oder verschieden sein kann,

15

R^7 für Wasserstoff oder für eine Acylgruppe steht, die unter physiologischen Bedingungen unter Bildung einer NH-Funktion abgespalten werden kann, vorzugsweise für Wasserstoff oder Acetyl steht,

20

und

R^8 die oben angegebene Bedeutung von R^6 hat und mit diesem Substituenten gleich oder verschieden sein kann,

25

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate, Hydrate und Hydrate der Salze.

2. Verbindungen gemäß Anspruch 1,

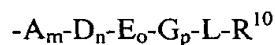
30

in welcher

Z für O, S oder CH₂ steht,

R¹ und R² gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, (C₁-C₄)-Alkyl, CF₃, CHF₂, CH₂F, Vinyl oder (C₃-C₅)-Cycloalkyl stehen, wobei mindestens einer der beiden Substituenten ungleich Wasserstoff ist und in ortho-Stellung zur Brückenbindung steht, insbesondere beide Substituenten ungleich Wasserstoff sind und beide in ortho-Stellung stehen,

R³ für eine Gruppe der Formel



steht, worin

A für O, S, NR¹¹ oder für die Gruppe -(CR¹²=CR¹³)- steht, worin R¹¹ Wasserstoff oder Methyl bedeutet, und R¹² und R¹³ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Methoxy bedeuten,

D für eine geradkettige (C₁-C₃)-Alkylengruppe steht, die ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, durch (C₁-C₄)-Alkyl, Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Fluor, Chlor, Amino, Mono-(C₁-C₄)-Alkylamino oder Mono-(C₁-C₄)-Acylamino substituiert sein kann,

E für eine C(O)-Gruppe steht,

L für eine C(O)- oder SO₂-Gruppe steht,

5 G für eine NH-Gruppe oder für eine geradkettige (C₁-C₃)-Alkylengruppe steht, die ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, durch Methyl, Ethyl, Hydroxy, Methoxy, Fluor, Chlor, Amino, Methylamino oder Acetylamino substituiert sein kann,

m, n, o und p unabhängig voneinander jeweils für die Zahl 0 oder 1 stehen, mit der Maßgabe, dass

10 für den Fall, dass L für eine C=O-Gruppe steht, die Summe (m+n+o+p) ungleich der Zahl 0 ist,

und

15 für den Fall, dass m und o jeweils für die Zahl 1, A für den Rest NR¹¹ und L für eine C=O-Gruppe steht, die Summe (n+p) ungleich der Zahl 0 ist,

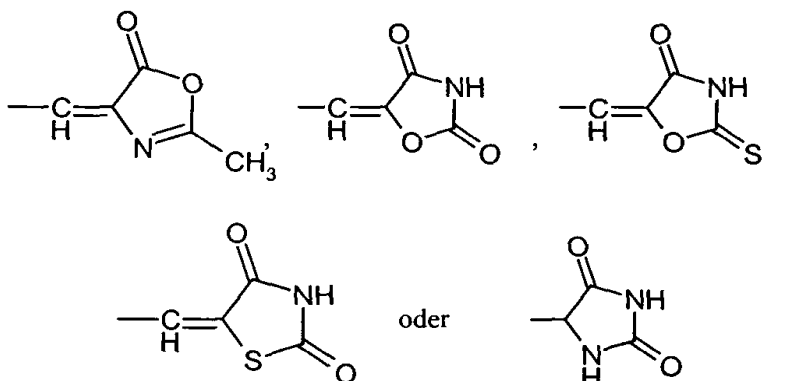
und

20 R¹⁰ für OR¹⁵, NR¹⁶R¹⁷, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Naphthyl, Phenyl, Benzyl oder für einen gesättigten, partiell ungesättigten oder aromatischen 5- bis 6-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu vier gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, wobei die vorgenannten Reste gegebenenfalls durch ein, zwei
25 oder drei gleiche oder verschiedene Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Hydroxy, Oxo, Cyano, Nitro, Amino, NR¹⁸R¹⁹, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkyl, gegebenenfalls durch R²⁰ substituiertes (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, -O-C(O)-R²¹, -C(O)-OR²², -C(O)-NR²³R²⁴, -SO₂-NR²⁵R²⁶, -NH-C(O)-R²⁷ und -NH-C(O)-OR²⁸
30 substituiert sind, wobei

$R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}$ und R^{28} gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Phenyl, Benzyl, (C_1-C_6) -Alkyl oder (C_3-C_6) -Cycloalkyl stehen, die ihrerseits gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Hydroxy, Amino, Carboxyl, (C_1-C_4) -Alkoxy, (C_1-C_4) -Alkoxycarbonyl, (C_1-C_4) -Alkoxy-carbonylamino, (C_1-C_5) -Alkanoyloxy, einen Heterocyclus oder gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiertes Phenyl substituiert sind,

oder

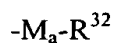
R^3 für eine Gruppe der Formel



steht,

R^4 und R^5 gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Halogen oder (C_1-C_4) -Alkyl stehen,

R^6 für Wasserstoff, Halogen oder eine Gruppe der Formel



steht, worin

M für eine Carbonylgruppe, eine Sulfonylgruppe oder eine Methylengruppe steht,

a für die Zahl 0 oder 1 steht,

und

R^{32} für (C_1-C_{10}) -Alkyl, (C_3-C_7) -Cycloalkyl, (C_2-C_4) -Alkenyl, Naphthyl, Phenyl, Benzyl, Pyridyl, Pyridazinyl oder Pyridazinonyl steht, wobei die vorgenannten Reste gegebenenfalls durch ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Hydroxy, Cyano, Nitro, Amino, $NR^{18}R^{19}$, Trifluormethyl, (C_1-C_4) -Alkyl, (C_1-C_4) -Alkoxy, (C_3-C_7) -Cycloalkyl, Phenyl, welches seinerseits gegebenenfalls durch Halogen, (C_1-C_4) -Alkyl, (C_1-C_4) -Alkoxy, Trifluormethyl, Nitro oder Cyano substituiert ist, $-O-C(O)-R^{21}$, $-C(O)-OR^{22}$, $-C(O)-NR^{23}R^{24}$, $-SO_2-NR^{25}R^{26}$, $-NH-C(O)-R^{27}$ und $-NH-C(O)-OR^{28}$ substituiert sind, wobei

R^{18} , R^{19} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} und R^{28} gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Phenyl, Benzyl, (C_1-C_6) -Alkyl oder (C_3-C_6) -Cycloalkyl stehen, die ihrerseits gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Hydroxy, Amino, Carboxyl, (C_1-C_4) -Alkoxy, (C_1-C_4) -Alkoxycarbonyl, (C_1-C_4) -Alkoxycarbonylamino, (C_1-C_5) -Alkanoyloxy, einen Heterocyclus oder gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiertes Phenyl substituiert sind,

R^7 für Wasserstoff steht,

und

5

R^8 die oben angegebene Bedeutung von R^6 hat und mit diesem Substituenten gleich oder verschieden sein kann,

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate, Hydrate und Hydrate der Salze.

10

3. Verbindungen gemäß Anspruch 1,

in welcher

15

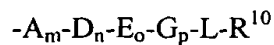
Z für O oder CH_2 steht,

R^1 und R^2 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, (C_1-C_4) -Alkyl, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , Vinyl oder (C_3-C_5) -Cycloalkyl stehen, wobei mindestens einer der beiden Substituenten ungleich Wasserstoff ist und in ortho-Stellung zur Brückenbindung steht, insbesondere beide Substituenten ungleich Wasserstoff sind und beide in ortho-Stellung stehen,

20

25

R^3 für eine Gruppe der Formel



steht, worin

30

A für O, S oder NH steht,

5

D für eine geradkettige (C_1 - C_3)-Alkylengruppe steht, die ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, durch Methyl, Ethyl, Hydroxy, Methoxy, Fluor, Amino oder Acetylamino substituiert sein kann,

E für eine C(O)-Gruppe steht,

L für eine C(O)- oder SO_2 -Gruppe steht,

10

G für eine NH-Gruppe oder für eine Methylengruppe steht,

m, n, o und p unabhängig voneinander jeweils für die Zahl 0 oder 1 stehen, mit der Maßgabe, dass

15

für den Fall, dass L für eine C=O-Gruppe steht, die Summe ($m+n+o+p$) ungleich der Zahl 0 ist,

und

20

für den Fall, dass m und o jeweils für die Zahl 1, A für den Rest NH und L für eine C=O-Gruppe steht, die Summe ($n+p$) ungleich der Zahl 0 ist,

und

25

R^{10} für OR^{15} , $NR^{16}R^{17}$, (C_1 - C_6)-Alkyl, Phenyl, Benzyl oder für einen aromatischen 5- bis 6-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu vier gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, wobei die vorgenannten Reste gegebenenfalls durch ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Hydroxy, Oxo, Cyano, Nitro, Amino, $NR^{18}R^{19}$,

30

Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkyl, gegebenenfalls durch R²⁰ substituiertes (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, -O-C(O)-R²¹, -C(O)-OR²², -C(O)-NR²³R²⁴, -SO₂-NR²⁵R²⁶, -NH-C(O)-R²⁷ und -NH-C(O)-OR²⁸ substituiert sind, wobei

5

R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²², R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷ und R²⁸ gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Phenyl, Benzyl, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₃-C₆)-Cycloalkyl stehen, die ihrerseits gegebenenfalls ein- bis zweifach, gleich oder verschieden, durch Fluor, Chlor, Hydroxy, Amino, Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonylamino, (C₁-C₅)-Alkanoyloxy, einen Heterocyclus oder gegebenenfalls durch Fluor, Chlor oder Hydroxy substituiertes Phenyl substituiert sind,

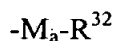
10

15

R⁴ und R⁵ gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Methyl stehen,

R⁶ für Wasserstoff, Halogen oder eine Gruppe der Formel

20



steht, worin

25

M für eine Sulfonylgruppe oder eine Methylengruppe steht,

a für die Zahl 0 oder 1 steht,

und

30

R^{32} für (C_1-C_{10}) -Alkyl, (C_3-C_7) -Cycloalkyl, Phenyl, Benzyl, Pyridyl, Pyridazinyl oder Pyridazinonyl steht, wobei die vorgenannten Reste gegebenenfalls durch ein oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Cyano, Nitro, Amino, $NR^{18}R^{19}$, Trifluormethyl, (C_1-C_4) -Alkyl, (C_1-C_4) -Alkoxy, (C_3-C_7) -Cycloalkyl, $-O-C(O)-R^{21}$, $-C(O)-OR^{22}$, $-C(O)-NR^{23}R^{24}$, $-SO_2-NR^{25}R^{26}$, $-NH-C(O)-R^{27}$ und $-NH-C(O)-OR^{28}$ substituiert sind, wobei

R^{18} , R^{19} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} und R^{28} gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Phenyl, Benzyl, (C_1-C_6) -Alkyl oder (C_3-C_6) -Cycloalkyl stehen, die ihrerseits gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, durch Fluor, Chlor, Hydroxy, Amino, Carboxyl, (C_1-C_4) -Alkoxy, (C_1-C_4) -Alkoxycarbonyl, (C_1-C_4) -Alkoxycarbonyl-amino, (C_1-C_5) -Alkanoyloxy, einen Heterocyclus oder gegebenenfalls durch Fluor, Chlor oder Hydroxy substituiertes Phenyl substituiert sind,

R^7 für Wasserstoff steht,

R^8 für Wasserstoff, Carboxyl, (C_1-C_4) -Alkoxycarbonyl, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_3-C_7) -Cycloalkyl, Phenyl, Benzyl, Pyridyl, Phenylsulfonyl oder Benzylsulfonyl steht, wobei die vorgenannten Reste gegebenenfalls durch ein oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Cyano, Nitro, Amino, $NR^{18}R^{19}$, Trifluormethyl, (C_1-C_4) -Alkyl, (C_1-C_4) -Alkoxy, (C_3-C_6) -Cycloalkyl, $-O-C(O)-R^{21}$, $-C(O)-OR^{22}$, $-C(O)-NR^{23}R^{24}$,

-SO₂-NR²⁵R²⁶, -NH-C(O)-R²⁷ und -NH-C(O)-OR²⁸ substituiert sind, wobei

R¹⁸, R¹⁹, R²¹, R²², R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷ und R²⁸ gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Phenyl, Benzyl, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₃-C₆)-Cycloalkyl stehen, die ihrerseits gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden, durch Fluor, Chlor, Hydroxy, Amino, Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonylamino, (C₁-C₅)-Alkanoyloxy, einen Heterocyclus oder gegebenenfalls durch Fluor, Chlor oder Hydroxy substituiertes Phenyl substituiert sind,

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate, Hydrate und Hydrate der Salze.

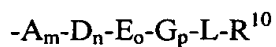
4. Verbindungen gemäß Anspruch 1,

in welcher

Z für O steht,

R¹ und R² gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, (C₁-C₄)-Alkyl, CF₃, CHF₂, CH₂F, Vinyl oder (C₃-C₅)-Cycloalkyl stehen, wobei mindestens einer der beiden Substituenten ungleich Wasserstoff ist und in ortho-Stellung zur Brückenbindung steht, insbesondere beide Substituenten ungleich Wasserstoff sind und beide in ortho-Stellung stehen,

R³ für eine Gruppe der Formel



steht, worin

5

A für O, S oder NH steht,

D für eine Methylen- oder Ethylengruppe steht, die ein- bis zweifach, gleich oder verschieden, durch Methyl, Ethyl, Fluor, Amino oder Acetylamino substituiert sein kann,

10

E für eine C(O)-Gruppe steht,

L für eine C(O)- oder SO₂-Gruppe steht,

15

G für eine NH-Gruppe oder für eine Methylen-Gruppe steht,

m, n, o und p unabhängig voneinander jeweils für die Zahl 0 oder 1 stehen, mit der Maßgabe, dass

20

für den Fall, dass L für eine C=O-Gruppe steht, die Summe (m+n+o+p) ungleich der Zahl 0 ist,

und

25

für den Fall, dass m und o jeweils für die Zahl 1, A für den Rest NH und L für eine C=O-Gruppe steht, die Summe (n+p) ungleich der Zahl 0 ist,

und

30

5 R^{10} für OR^{15} , $NR^{16}R^{17}$ oder für (C_1-C_4) -Alkyl steht, wobei R^{15} , R^{16} und R^{17} gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Phenyl, Benzyl, (C_1-C_6) -Alkyl oder (C_3-C_6) -Cycloalkyl stehen, die ihrerseits gegebenenfalls ein- bis zweifach, gleich oder verschieden, durch Fluor, Chlor, Hydroxy, Amino, Carboxyl, (C_1-C_4) -Alkoxy, (C_1-C_4) -Alkoxycarbonyl, (C_1-C_4) -Alkoxycarbonylamino, (C_1-C_5) -Alkanoyloxy, einen Heterocyclus oder Phenyl substituiert sind,

10 R^4 und R^5 gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Methyl stehen,

15 R^6 für Wasserstoff, Halogen, (C_1-C_{10}) -Alkyl, (C_3-C_7) -Cycloalkyl, (C_3-C_7) -Cyclo-alkylmethyl, Phenyl, Benzyl, Pyridazinonylmethyl, Phenylsulfonyl oder Pyridylsulfonyl steht, wobei die vorgenannten aromatischen Reste gegebenenfalls durch ein oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Methyl, Methoxy, Carboxyl oder Methoxycarbonyl substituiert sind,

20 R^7 für Wasserstoff steht,

25 R^8 für Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_3-C_7) -Cycloalkyl, Phenyl, Benzyl, Phenylsulfonyl oder Benzylsulfonyl steht, wobei die vorgenannten aromatischen Reste gegebenenfalls durch ein oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Cyano, Trifluormethyl, Methyl oder Methoxy substituiert sind,

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate, Hydrate und Hydrate der Salze.

30

5. Verbindungen gemäß Anspruch 1, in welcher

Z für CH₂ oder insbesondere für Sauerstoff steht,

5 R¹ und R² gleich oder verschieden sind und für Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Chlor, Brom, CF₃, Vinyl oder Cyclopropyl stehen, wobei beide Substituenten in ortho-Stellung zur Brückenbindung stehen,

10 R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander für Methyl, Fluor oder Chlor oder insbesondere für Wasserstoff stehen,

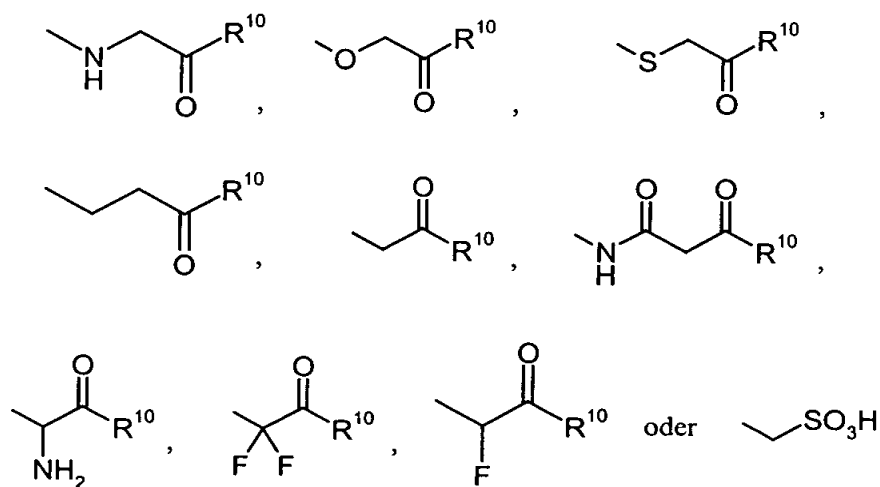
und

R⁷ für Wasserstoff steht.

15 6. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, in welcher Z für Sauerstoff steht.

7. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, in welcher R³ für eine Gruppe der Formel

20



steht, die sich in para-Position zur Brückenbindung befindet und worin R^{10} für Hydroxy steht oder der Rest $-C(O)-R^{10}$ die angegebenen Bedeutungen von R^{10} für eine Gruppe hat, die im Sinne einer Prodrug zur Carbonsäure $-C(O)-OH$ oder deren Salze abgebaut werden kann.

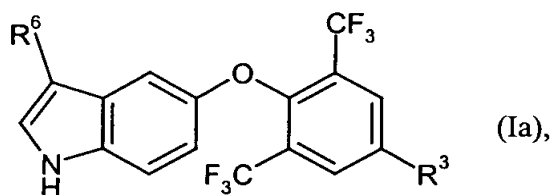
5

8. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, in welcher R^4 , R^5 und R^7 für Wasserstoff stehen.

10

9. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8, in welcher R^1 und R^2 beide in ortho-Position zu Z angeordnet sind und für Brom, Trifluormethyl, Ethyl, Cyclopropyl und insbesondere für Methyl oder Chlor stehen.

10. Verbindungen der Formel (Ia)



15

in welcher

R^3 für eine Gruppe der Formel $-CH_2-C(O)-OH$, $-CHF-C(O)-OH$ oder $-CF_2-C(O)-OH$,

20

und

R^6 für geradkettiges oder verzweigtes (C_1-C_8) -Alkyl

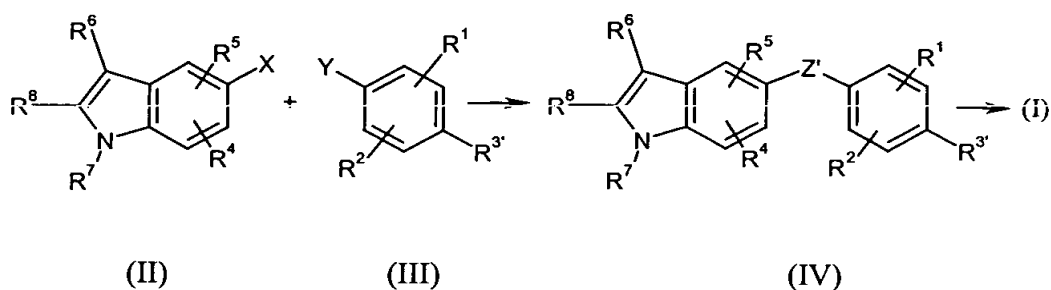
25

steht, sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate, Hydrate und Hydrate der Salze.

11. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) bzw. (Ia) wie in den Ansprüchen 1 bis 10 definiert.
- 5 12. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) bzw. (Ia) wie in den Ansprüchen 1 bis 10 definiert, sowie mindestens einen in der Pharmakologie gebräuchlichen Hilfs- und/oder Trägerstoff.
- 10 13. Verfahren zur Herstellung von Arzneimitteln, dadurch gekennzeichnet, dass man mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) bzw. (Ia) wie in den Ansprüchen 1 bis 10 definiert mit Hilfs- und Trägerstoffen in eine geeignete Applikationsform überführt.
- 15 14. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) wie in den Ansprüchen 1 bis 10 definiert bei der Vorbeugung und Bekämpfung von Krankheiten.
- 20 15. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) wie in den Ansprüchen 1 bis 10 definiert, bei der Behandlung und/oder Prophylaxe von Arteriosklerose und Hypercholesterolämie.
- 25 16. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Herstellung von Arzneimitteln für die Prophylaxe und/oder Behandlung von Krankheitsformen, die mit natürlichem Schilddrüsenhormon behandelt werden können.
17. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß mindestens einem der Ansprüche 14 bis 16 in Kombination mit anderen Arzneimitteln.

18. Verfahren zur Vorbeugung und Bekämpfung von Krankheiten, dadurch gekennzeichnet, dass man Patienten mit einer Verbindung wie in den Ansprüchen 1 bis 10 definiert, behandelt.

5 19. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) wie in Anspruch 1 definiert, dadurch gekennzeichnet, dass man reaktive Indol-Derivate der allgemeinen Formel (II) mit reaktiven Phenylderivaten der allgemeinen Formel (III)



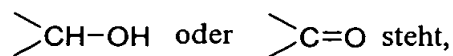
15 wobei die Substituenten R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 und R^8 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, und

$R^{3'}$ die für R^3 angegebene Bedeutung hat oder für NO_2 , NH_2 , NH-PG , OH , O-PG , SH , S-PG , oder für eine Aldehyd-, Cyano-, Carboxyl- oder (C_1 - C_4)-Alkoxy-carbonyl-Gruppe steht,

20 wobei PG für eine Schutzgruppe (Protective Group) steht,

25 X und Y jeweils Gruppen entgegengesetzter Reaktivität darstellen, wobei z.B. X ein elektrophiler Rest sein kann, der mit einem nucleophilen Y-Substituenten reagiert und vice versa,

Z' die für Z angegebene Bedeutung hat oder für



gegebenenfalls in Gegenwart von inerten Lösungsmitteln und Katalysatoren und gegebenenfalls unter Isolierung der Zwischenprodukte der allgemeinen Formel (IV) oder direkt zu Verbindungen der Formel (I) umgesetzt.

Indol-Derivate

Z u s a m m e n f a s s u n g

Die Erfindung betrifft neue Indolderivate, Verfahren zur ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung in Arzneimitteln.